

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID



Evaluación de la eficacia de una dosis diaria de
40-80 mg de isoflavonas de soja (*Glycine max* L.)
en el tratamiento de la sintomatología
climática

Tesis Doctoral

Juan José Escribano Tórtola

Madrid
Marzo de 2010

A mi mujer Gloria, por estar siempre a mi lado y por haber apoyado, con enorme saber profesional, grandes dosis de paciencia y un ánimo encomiable, todos y cada uno de los retos personales por los que he apostado, desde los inicios de nuestra vida en común.

A mis hijos, Gloria y Juan, por los que intento cada día ser mejor persona.

El Dr. D. Francisco Javier Haya Palazuelos, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General de Ciudad Real y ex-Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid y el Dr. José Antonio Guerra Guirao, Profesor Honorífico Investigador del Departamento de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares

CERTIFICAN que:

La presente Tesis Doctoral, titulada *“Evaluación de la eficacia de una dosis diaria de 40-80 mg de isoflavonas de soja (Glycine max L.) en el tratamiento de la sintomatología climatérica”*, realizada por D. Juan José Escribano Tórtola, licenciado en Medicina y Cirugía, se ha realizado bajo nuestra dirección y reúne, a nuestro juicio, meritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico para que su autor pueda optar con ella al título de Doctor.

Por ello, autorizamos la presentación de dicha Tesis Doctoral.

Fdº

Dr. Francisco Javier Haya Palazuelos

Fdº

Dr. José Antonio Guerra Guirao

En Madrid, a ventidos de marzo de dos mil diez

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis doctoral es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo, que te lleve a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has llevado a cabo. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente que la magnitud de esa aportación hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles a todos ellos mi gratitud.

En primer lugar, debo agradecer de manera muy especial y sincera a los Profesores Javier Haya Palazuelos y José Antonio Guerra Guirao por aceptar la propuesta para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo, así como su capacidad para guiar mis ideas, han sido de un valor incalculable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación.

Resulta emocionante e imprescindible manifestar en estas líneas el agradecimiento más profundo y sentido para mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración, habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa.

A mis padres, Juan y Dolores, y a mi hermano Gonzalo, ejemplos de lucha, sacrificio y honestidad diaria. Sin sus valores, cariño y vivencias compartidas habría sido muy difícil llegar hasta aquí.

A mis suegros, Maxi y Gloria, por hacerme sentir en todo momento como un hijo más y por sus admirables cualidades humanas.

A mi esposa Gloria, por sus sabios consejos profesionales, por su comprensión, por su empeño, por su fuerza, tenacidad, superación y ánimo, y sobre todo, por su inagotable paciencia. Ella más que nadie ha sido la persona que directamente ha sufrido las consecuencias en estos intensos años de dedicación a este trabajo.

Y por supuesto, a lo máspreciado que poseo. A mis hijos, Gloria y Juan...¡ Por ellos y para ellos !.

No puedo finalizar este capítulo de agradecimientos sin dedicar una mención especial a todos los profesionales sanitarios que desde un inicio mostraron su interés en

participar en la realización del proyecto así como a las instituciones y compañeros de profesión que colaboraron en mayor o menor medida y se implicaron con esfuerzo para que este trabajo se hiciera realidad. A todos ellos, por su apoyo y estímulo, muchas gracias.

Juan José Escribano Tórtola

ABREVIATURAS

α	Alfa
a.C.	Antes de Cristo
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AEM	Agencia Española del Medicamento
ATP	Adenosin Trifosfato
β	Beta
BPC	Buena Práctica Clínica
C	Carbono
°C	Grados Celsius
Ca 2+	Calcio
CA	Complemento Alimenticio
C.A.	Comunidad Autónoma
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CAP	Centro de Atención Primaria
CC.AA.	Comunidades Autónomas
CEMLG	Centro de Especialidades M ^a Ángeles López Gómez
CEP	Centro de Especialidades
CGG	Consulta de Ginecología General
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
cm	Centímetros
Cmax	Concentración Plasmática Máxima
CN	Complementos Nutricionales
Cols.	Colaboradores
DAMES	Decisiones at Menopause
DBD	DNA Binding Domain
DNI	Documento Nacional de Identidad
EA	Evento Adverso
ECR	Ensayo Clínico Randomizado
EEC	Estrógenos Conjugados Equinos
EE.UU.	Estados Unidos de América
EFP	Especialidades Farmacéuticas Publicitarias
EGF	Factor de Crecimiento Endotelial
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
ERE	Elemento de Respuesta Estrogénica
et al.	Y otros
FEAOG	Facultativo Especialista de Área de Obstetricia y Ginecología
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona Folículo Estimulante
g	Gramo
g/dl	Gramo/Decilitro
GOT	Transaminasa Glutámico Oxalacética
GPT	Transaminasa Glutámico Pirúvica

GRIP1	Glucocorticoid Receptor Interacting Protein 1
GST	Glutation Transferasa
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HBD	Hormonal Binding Domain
HERS	The Heart and Estrogen/Progestin Repacement Study
H+K+ATPasa	Hidrógeno-Potasio-ATPasa
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
IC	Intervalo de Confianza
IFA	Isoglavonas Agliconas
IFG	Glucósidos de Isoflavonas
ILGF	Factor de Crecimiento Similar a la Insulina
IMC	Índice de Masa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRR	Ratio de Tasa de Incidencia
ISRSN	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
ITUs	Infección del Tracto Urinario Recurrentes
IVE	Interrupción Voluntaria de Embarazo
Kg	Kilogramos
l	Litro
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad
LH	Hormona Luteinizante
LHRH	Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante
LOCF	Last Observation Carried Forward
m	Metro
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
mg	Miligramo
MHPG	Metoxihidroxifenilglicol
ml	Mililitro
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de Mercurio
mmol	Milimol
μM	Micromoles
mol	Mol
MRS	Menopause Rating Scale
mU/ml	Miliunidades/Mililitro
MWS	Million Woman Study
n	Tamaño muestral
nC	Nº de Pacientes del Grupo Control
NADPH	Coenzima Nicotiamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato
ng	Nanogramo
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintetasa
OH	Grupo Hidroxilo
OR	Odds Ratio

p	Probabilidad
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
pH	pH
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RE	Receptor Estrogénico
RE-α	Receptor Estrogénico Alfa
RE-β	Receptor Estrogénico Beta
RE +	Receptor Estrogénico Positivo
RE -	Receptor Estrogénico Negativo
RP	Receptor de Progesterona
RR	Riesgo Relativo
SCD	Variación dentro de las muestras
SCE	Variación entre muestras
SERM	Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos
SHBG	Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales
SOD	Superóxido Dismutasa
%	Tanto por ciento
T4	Tiroxina
TA	Tensión Arterial
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión arterial Sistólica
TAF-1	Función de Activación del RE
TAF-2	Unión de Activación Terminal del RE
TG	Triglicéridos
TGF	Factor de Crecimiento Tumoral
5-TH	Serotonina
Tmax	Tiempo Máximo de Absorción
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
TPO	Enzima Tiroides Peroxidasa
TSH	Hormona Tiroidea Estimulante
UI/l	Unidades Internacionales/litro
UMQLS	Utian Menopause Quality of Life Scale
Vd	Volumen Aparente de Distribución
Vs	versus
WHI	Women Health Initiative
WHQ	Women Health Questionnaire

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	7
ABREVIATURAS.....	9
TABLA DE CONTENIDO.....	13
I. INTRODUCCIÓN	21
1. MENOPAUSIA.....	21
1.1. INTRODUCCIÓN	21
1.2. FISIOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA	22
1.2.1. <i>Cambios en el ovario. Cese de la etapa reproductiva</i>	<i>22</i>
1.2.2. <i>Cambios endocrinos</i>	<i>23</i>
1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
1.3.1. <i>Síntomas y problemas de salud y su relación o no con la menopausia y la postmenopausia</i>	<i>25</i>
1.3.2. <i>Síntomas vasomotores</i>	<i>27</i>
1.3.3. <i>Síntomas genito-urinarios.....</i>	<i>29</i>
1.3.4. <i>Otros síntomas</i>	<i>30</i>
1.4. HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS EL LA MENOPAUSIA	31
1.4.1. <i>Terapia Hormonal Sustitutiva</i>	<i>33</i>
1.4.2. <i>Alternativas a la Terapia Hormonal Sustitutiva: Fitoestrógenos</i>	<i>35</i>
2. ISOFLAVONAS DE SOJA	38
2.1. INTRODUCCIÓN	38
2.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA	40
2.2.1. <i>Proteínas.....</i>	<i>42</i>
2.2.2. <i>Lípidos</i>	<i>42</i>
2.2.3. <i>Hidratos de carbono.....</i>	<i>42</i>
2.2.4. <i>Isoflavonas</i>	<i>43</i>
2.3. FARMACOCINÉTICA.....	44
2.3.1. <i>Absorción.....</i>	<i>44</i>
2.3.2. <i>Metabolismo</i>	<i>47</i>
2.3.3. <i>Eliminación</i>	<i>48</i>
2.4. MECANISMO DE ACCIÓN	48
2.4.1. <i>Mecanismo de acción estrogénico de las isoflavonas</i>	<i>49</i>
2.4.1.1. <i>Acción agonista parcial de las isoflavonas</i>	<i>54</i>
2.4.1.2. <i>Efectos derivados del mecanismo de acción estrogénico: Relación Dosis-Respuesta.....</i>	<i>55</i>
2.4.2. <i>Mecanismo de acción no estrogénico</i>	<i>60</i>
2.4.2.1. <i>Inhibición de tirosinkinases</i>	<i>60</i>

2.4.2.2. Acción sobre enzimas implicados en el ciclo celular.....	60
2.4.2.3. Actividad antioxidante	61
2.5. EFICACIA CLÍNICA DE LAS ISOFLAVONAS	61
2.5.1. Eficacia sobre los sofocos asociados a la menopausia	61
2.6. EFICACIA SOBRE OTROS ASPECTOS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO	75
2.6.1. Protección cardiovascular.....	76
2.6.2. Isoflavonas y osteoporosis.....	78
2.7. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS	82
2.7.1. Frecuencia e incidencia de efectos adversos.	82
2.7.2. Seguridad endometrial.....	83
2.7.3. Seguridad en tejido mamario.....	84
2.8. INTERACCIONES	86
2.8.1. Interacciones farmacocinéticas	86
2.8.1.1. Interacciones Medicamento - Medicamento.....	86
2.8.1.2. Interacciones con alimentos	87
2.8.2. Interacciones farmacodinámicas.	87
 II. MATERIAL Y MÉTODOS	 89
 1. DISEÑO DEL ESTUDIO	 89
2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	90
2.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	90
2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	91
2.2.1. Criterios de inclusión	91
2.2.2. Criterios de exclusión	91
3. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO	92
3.1 PRIMERA VISITA – VISITA BASAL	92
3.2. SEGUNDA VISITA – SEGUIMIENTO (6 SEMANAS)	93
3.3. TERCERA VISITA- VISITA FINAL (12 SEMANAS).....	93
4. PROTOCOLO DE CONSULTA	94
4.1. INTRODUCCIÓN	95
4.2. MECANISMOS DE ACCESO PARA RECIBIR ASISTENCIA EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES.....	96
4.3. ASISTENCIA EN EL CENTRO DE ESPECIALIDADES	97
4.3.1. Asistencia de primera consulta.....	97
4.3.1.1. Atención por Facultativo Especialista de Área de Obstetricia y Ginecología (FEAOG).....	97
4.3.2. Consulta revisión/ resultados (1 mes)	99
4.3.3. Consulta revisión / resultados (3 meses)	99
4.3.3.1. Usuaría que utiliza el método por primera vez	100
4.3.3.2. Usuaría con experiencia de uso en el tiempo (continuadoras)	101
4.3.4. Consulta de revisión semestral y anual.	101
4.3.4.1. Consulta de revisión semestral.....	101

4.3.4.2. Consulta de revisión anual	102
5. MEDIDAS DE EFICACIA	102
5.1. MEDIDAS DE EFICACIA DEL TRATAMIENTO	102
5.1.1. Medidas de eficacia	102
5.1.2. Medidas de tolerabilidad y seguridad	104
5.1.3. Medidas de seguimiento y cumplimiento terapéutico	106
5.1.4. Medidas de valoración del tratamiento por parte del profesional y de la paciente .	106
6. ANÁLISIS DE DATOS	107
6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	109
6.1.1 Estadística descriptiva	109
6.1.2. Estadística Inferencial	109
6.1.3. Pruebas para el contraste de hipótesis	109
6.1.3.1. Prueba de Anova de un factor para ver homogeneidad de medias.....	110
6.1.3.2 Pruebas aplicables cuando existen diferencias entre las medias	111
6.1.3.3. T de student para muestras relacionadas	112
6.1.3.4. Chi cuadrado de Pearson	112
6.1.3.5. Prueba de los signos de Wilcoxon	113
III. RESULTADOS	115
1. PERFIL DEMOGRÁFICO	115
1.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA	115
1.2. PERFIL SOCIO-CULTURAL	117
1.3 CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO	122
2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE MEDIAS	124
2.1. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: EDAD MENARQUÍA	125
2.2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: NÚMERO DE ABORTOS	126
2.3. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: NUMERO DE LACTANCIAS ...	127
2.4. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM PARESTESIA DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	128
2.5. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM MAREOS DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	129
2.6. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM ASTENIA DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	130
2.7. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM ATRALGIAS DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	131
2.8. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM CEFALÉAS DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	132
2.9. PRUEBA DE HOMOGENIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM PALPITACIONES DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	133
2.10. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍTEM COITALGIAS DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	134

2.11. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL HDL EN SANGRE.....	135
2.12. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS EN SANGRE.....	136
2.13. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: CONCENTRACIÓN DE GOT EN SANGRE	138
3. GRUPO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA.....	139
3.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	139
3.1.1. <i>Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas</i>	<i>140</i>
3.1.2. <i>Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos en el periodo 6 semanas – 12 semanas.....</i>	<i>141</i>
3.1.3. <i>Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas</i>	<i>142</i>
3.2. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN EL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN	144
3.2.1. <i>Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas</i>	<i>145</i>
3.2.2. <i>Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas</i>	<i>152</i>
3.2.3. <i>Respuesta al tratamiento y aumento de dosis a 80 mg.....</i>	<i>159</i>
3.3. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y DE PRESIÓN ARTERIAL	161
3.3.1. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol total (mg/dl)</i>	<i>162</i>
3.3.2. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol LDL (mg/dl)</i>	<i>162</i>
3.3.3. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol HDL (mg/dl)</i>	<i>163</i>
3.3.4. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de triglicéridos (mg/dl)</i>	<i>163</i>
3.3.5. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GOT (mU/ml).164</i>	<i>164</i>
3.3.6. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GPT (mU/ml). 164</i>	<i>164</i>
3.3.7. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Hb (g/dl).....</i>	<i>165</i>
3.3.8. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Creatinina (g/dl)</i>	<i>165</i>
3.3.9. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Glucosa (mg/dl)166</i>	<i>166</i>
3.3.10. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (mmHg)</i>	<i>166</i>
3.3.11. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (mmHg)</i>	<i>167</i>
3.4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA	167
3.4.1 <i>Seguridad endometrial.....</i>	<i>TABLA DE CONTENIDO</i>
3.4.2. <i>Seguridad en mama</i>	
3.5. CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN	170
3.5.1. <i>Calidad de vida sexual</i>	<i>170</i>
3.5.2. <i>Calidad de vida.</i>	<i>172</i>

3.5.3. Satisfacción con el tratamiento.....	173
4. GRUPO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CATALUÑA	174
4.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	174
4.1.1. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas	174
4.1.2. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos en el periodo 6 semanas – 12 semanas.....	176
4.1.3. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas	177
4.2. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS ÍTEMS DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN.....	179
4.2.1. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas	180
4.2.2. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas	187
4.2.3. Respuesta al tratamiento y aumento de dosis a 80 mg.	195
4.3. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y DE PRESIÓN ARTERIAL.....	197
4.3.1. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol total (mg/dl).....	198
4.3.2. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol LDL (mg/dl).....	199
4.3.3. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol HDL (mg/dl).....	199
4.3.4. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de triglicéridos (mg/dl)	200
4.3.5. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GOT (mU/ml)	200
4.3.6. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GPT (mU/ml)	201
4.3.7. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Hb (g/dl).....	202
4.3.8. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Creatinina (g/dl)	202
4.3.9. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Glucosa (mg/dl)	203
4.3.10. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (mmHg).....	203
4.3.11. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (mmHg).....	204
4.4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA	204
4.4.1. Seguridad endometrial.....	204
4.4.2. Seguridad en Mama	205
4.5. CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN	206
4.5.1. Calidad de vida sexual	206
4.5.2. Calidad de vida	208
4.5.3. Satisfacción con el tratamiento.....	209
5. GRUPO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID	210

5.1. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS.....	206
5.1.1. <i>Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas.....</i>	<i>211</i>
5.1.2 <i>Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos en el periodo 6 semanas – 12 semanas.....</i>	<i>212</i>
5.1.3. <i>Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas.....</i>	<i>213</i>
5.2. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS ÍTEMS DEL ÍNDICE DE BLATT-KUPPERMAN.....	215
5.2.1. <i>Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas.....</i>	<i>217</i>
5.2.2. <i>Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas.....</i>	<i>224</i>
5.2.3. <i>Respuesta al tratamiento y aumento de dosis a 80 mg.....</i>	<i>231</i>
5.3. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y DE PRESIÓN ARTERIAL	233
5.3.1. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol total (mg/dl).....</i>	<i>234</i>
5.3.2. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol LDL (mg/dl).....</i>	<i>235</i>
5.3.3. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol HDL (mg/dl).....</i>	<i>236</i>
5.3.4. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de triglicéridos (mg/dl)</i>	<i>236</i>
5.3.5. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GOT (mU/ml)</i>	<i>237</i>
5.3.6. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GPT (mU/ml).</i>	<i>237</i>
5.3.7. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Hb (g/dl).....</i>	<i>238</i>
5.3.8. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Creatinina (g/dl)</i>	<i>238</i>
5.3.9. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Glucosa (mg/dl)</i>	<i>239</i>
5.3.10. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (mmHg).....</i>	<i>239</i>
5.3.11. <i>Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (mmHg).....</i>	<i>240</i>
5.4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ISOFLAVONAS DE SOJA	240
5.4.1 <i>Seguridad endometrial.....</i>	<i>240</i>
5.4.2. <i>Seguridad en mama</i>	<i>241</i>
5.5. CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN	242
5.5.1. <i>Calidad de vida sexual</i>	<i>242</i>
4.5.2. <i>Calidad de vida</i>	<i>244</i>
4.5.3. <i>Satisfacción con el tratamiento.....</i>	<i>245</i>

IV. DISCUSIÓN TABLA DE CONTENIDO

CONCLUSIONES 269

BIBLIOGRAFÍA	271
ANEXO I	293
ANEXO II.....	307

I. INTRODUCCIÓN

1. MENOPAUSIA

1.1. Introducción

La interrupción definitiva de las menstruaciones, resultante de la caída en los niveles plasmáticos de estrógenos, causada a su vez por la pérdida de la actividad folicular del ovario, define la menopausia. La postmenopausia se refiere a la etapa que se inicia tras la menopausia y abarca un periodo de larga duración tras ésta.

A través de la historia, las actitudes y creencias respecto a la menopausia han variado ampliamente. La menopausia se ha considerado desde una enfermedad y un signo de decadencia en el siglo XIX (83), hasta una etapa de liberación en la que finaliza la etapa fértil (67,146). La mayoría de las mujeres actualmente perciben la menopausia con alivio y sentimientos neutros (20,58,140,221), y/o como una etapa de cambios positivos (242). Los estudios muestran que las diferentes actitudes y creencias hacia la menopausia se explican por la combinación de factores personales y culturales (241). En nuestro medio también se han observado actitudes similares (1,59).

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas que afectan a su calidad de vida. Asimismo, la menopausia y postmenopausia se han relacionado, no siempre con una base epidemiológica sólida, con diversos síntomas y procesos crónicos. Esta situación ha llevado a que algunas mujeres y profesionales tengan una visión negativa de la menopausia y se haya medicalizado en exceso esta etapa de la vida.

El aumento de la esperanza de vida junto a los avances terapéuticos nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de las personas de este grupo de edad, el cual se caracteriza por la mayor prevalencia de los procesos crónicos. En esta etapa de la vida de la mujer es importante diferenciar qué síntomas y problemas de salud están asociados con el cese de la función estrogénica y cuáles no. Asimismo, es importante conocer qué tratamientos e intervenciones son eficaces y seguras. Por otro lado, se ha de plantear la menopausia, al igual que otros aspectos de la atención sanitaria, desde una óptica biopsicosocial.

Desde esta perspectiva, se ha de tener en cuenta que la mayoría de los cambios que se producen en el organismo son los esperados con el paso de los años. De igual forma, alrededor de la edad en la que ocurre la menopausia, también se dan otros

acontecimientos personales, familiares y laborales del ciclo vital de la mujer, que pueden influir en su calidad de vida.

1.2. Fisiología y endocrinología de la menopausia

Como se ha citado anteriormente, la interrupción definitiva de las menstruaciones resultantes de la pérdida de la actividad folicular del ovario, y la consiguiente hipoestrogenemia, define la menopausia. Esto se va a traducir en una serie de cambios fisiológicos característicos de esta etapa de la vida.

1.2.1. Cambios en el ovario. Cese de la etapa reproductiva

Como bien es conocido, la unidad funcional principal del ovario es el folículo ovárico, cuya forma más madura es el folículo de Graff, el cual se compone del oocito u óvulo, el antro folicular, la capa de células de la granulosa y la de la teca (Figura 1).

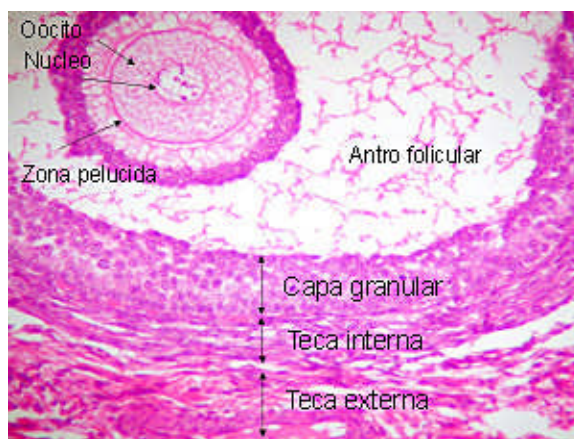


Figura 1. Estructura del Folículo de Graff.

Durante la etapa fértil de la mujer, en cada ciclo menstrual, son reclutados aproximadamente 30 folículos, de los cuales normalmente sólo uno se convierte en el folículo dominante o folículo de Graff, del cual se liberará el óvulo durante la ovulación. Otro dato que tenemos que tener en cuenta es que durante la etapa reproductiva, las células de la granulosa constituyen la unidad secretora de estrógenos, principalmente estradiol, y distintas hormonas peptídicas del ovario, como la inhibina, mientras que las células de la teca son la fuente principal de progesterona y andrógenos ováricos, aunque estos últimos también son producidos en la zona estromal ovárica (34).

El número de folículos primordiales es máximo durante la etapa fetal, disminuyendo paulatinamente a partir de entonces, desde antes del nacimiento, aunque principalmente durante la fase reproductiva. Este fenómeno es conocido como atresia folicular (91) (Figura 2). A partir de los 38 años aproximadamente, se produce una

aceleración de la atresia folicular, quedando un número muy pequeño de folículos primordiales en la perimenopausia. Estos hechos hacen que durante este periodo los ciclos menstruales se vuelvan irregulares (178).

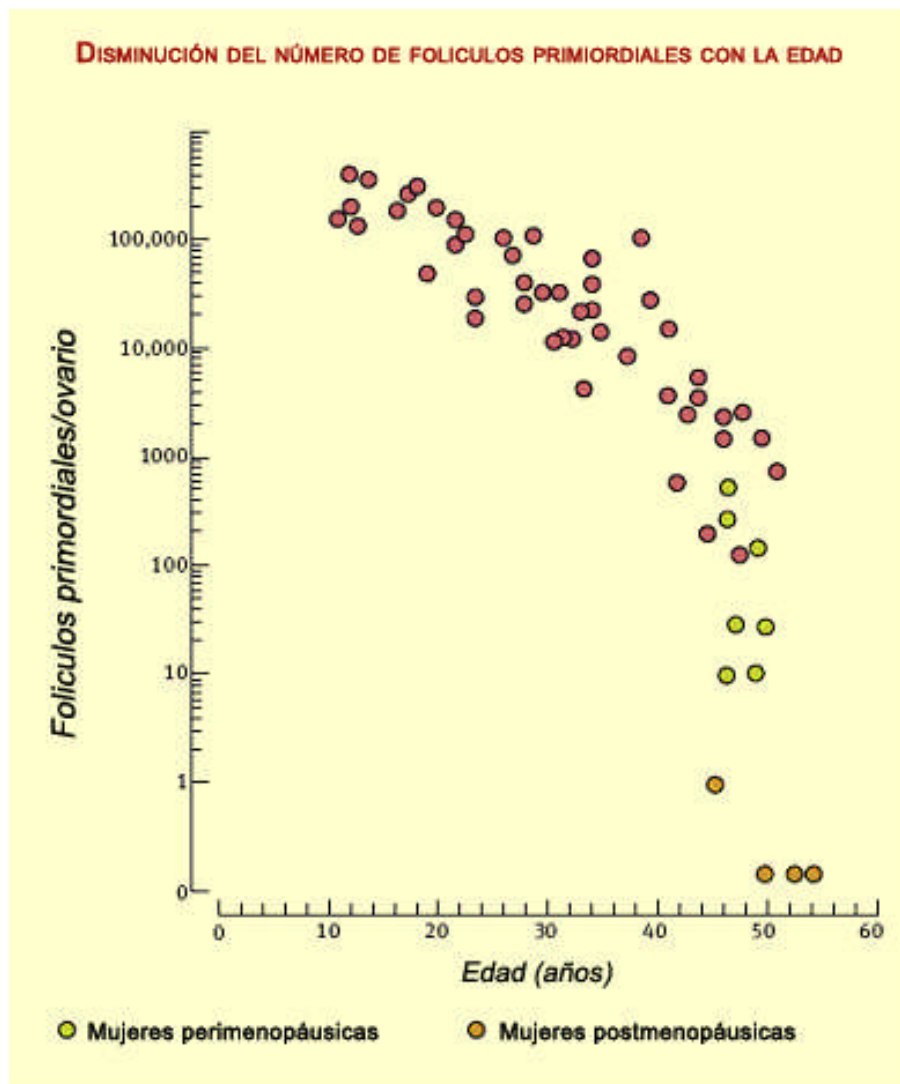


Figura 2. Fenómeno de atresia folicular. Adaptado de Burger (34).

Hormonalmente, con la desaparición de folículos en la menopausia, la fuente de estrógenos ováricos e inhibina se pierde. Sin embargo, la secreción de andrógenos, en particular la testosterona continúa, no alterándose durante este periodo.

Todos los cambios morfológicos del ciclo ovárico pueden ser objetivados y controlados al detalle en la actualidad mediante ecografía transvaginal (22).

1.2.2. Cambios endocrinos

Desde un punto de vista endocrino, la menopausia puede definirse cómo la pérdida de respuesta ovárica a la estimulación de las gonadotropinas hipofisarias, hormona folículo

estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La FSH, que ha ido aumentando progresivamente a lo largo de la perimenopausia en un intento de mantener un reclutamiento folicular normal, experimenta en este período su máximo nivel, sin apenas fluctuaciones. Aunque la LH también se eleva a tasas superiores, sin embargo fluctúa, dependiendo de los estrógenos circulantes (Figura 3)(32).

El incremento de FSH comienza hasta 10 años antes de la menopausia y es más marcado que el de LH. Las células del estroma ovárico continúan produciendo testosterona, aunque en menor grado que en la fase premenopáusica.

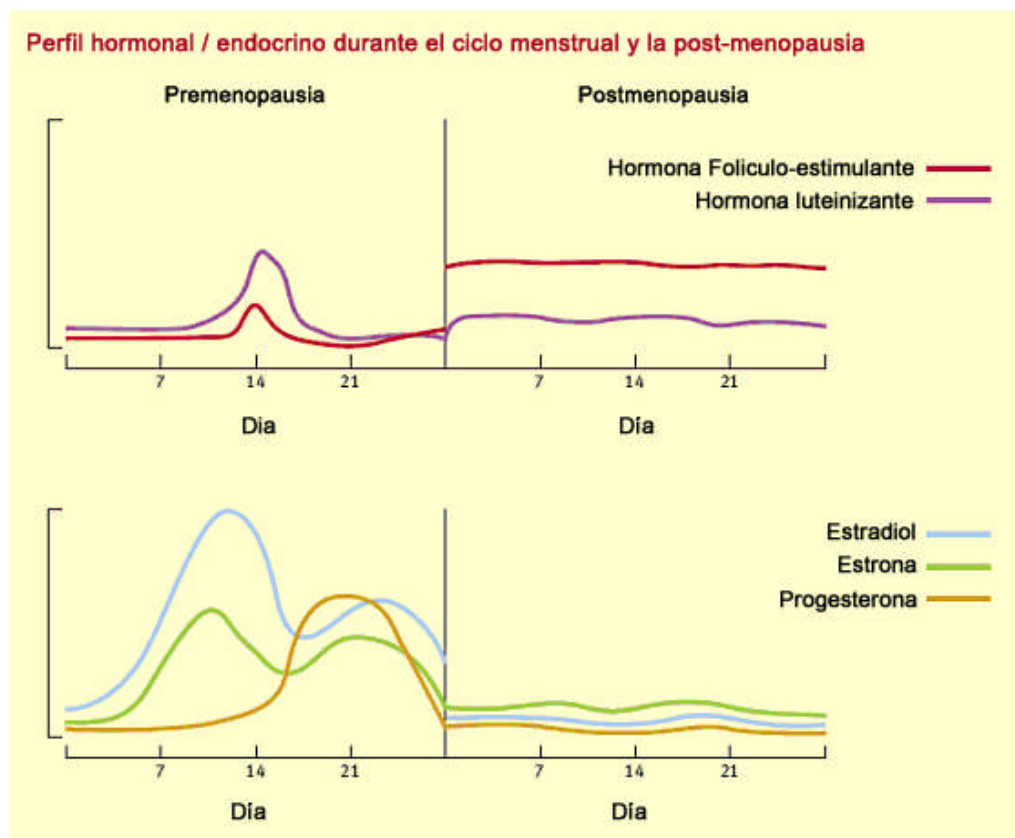


Figura 3. Perfil hormonal durante la premenopausia y postmenopausia. Adaptado de Burger (34).

Las glándulas adrenales y los ovarios sintetizan androstendiona. Estos andrógenos son aromatizados a estrona en los tejidos periféricos, principalmente el tejido adiposo de distribución periférica característico de las mujeres (nalgas, caderas, muslos). Este estrógeno, mucho menos potente que el estradiol, es el principal tras la menopausia.

Los cambios fisiológicos de la perimenopausia se van produciendo de forma progresiva. Al principio disminuye la duración de los ciclos menstruales a expensas de la fase folicular y aumentan los niveles de FSH para compensar el descenso del número de

folículos ováricos. Posteriormente, la maduración folicular ocurre de forma esporádica, alternando ciclos ovulatorios y anovulatorios.

Cuando la menopausia se ha establecido, los folículos ováricos están atrésicos y no responden a la estimulación por FSH, que se encuentra francamente elevada (>40 UI/l), (unidades internacionales/litro), los niveles de estradiol están muy disminuidos y el principal estrógeno es la estrona, que se produce principalmente por conversión periférica en la grasa de androstendiona y testosterona. Una muy pequeña cantidad de progesterona se produce en la glándula adrenal.

1.3. Manifestaciones clínicas

1.3.1. Síntomas y problemas de salud y su relación o no con la menopausia y la postmenopausia

La menopausia se refiere a la fecha de la última regla en la cual, de forma variable, el ovario deja progresivamente de producir estrógenos. La menopausia espontánea queda establecida al transcurrir 12 meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa aparente, y por tanto sólo puede reconocerse de manera retrospectiva.

Los términos menopausia y climaterio aunque tienen un significado diferente son, a menudo, utilizados indistintamente. El término climaterio define el periodo de la vida de la mujer que se extiende desde 2-8 años antes de la fecha de la menopausia hasta 2-6 años después de la última menstruación (Figura 4).

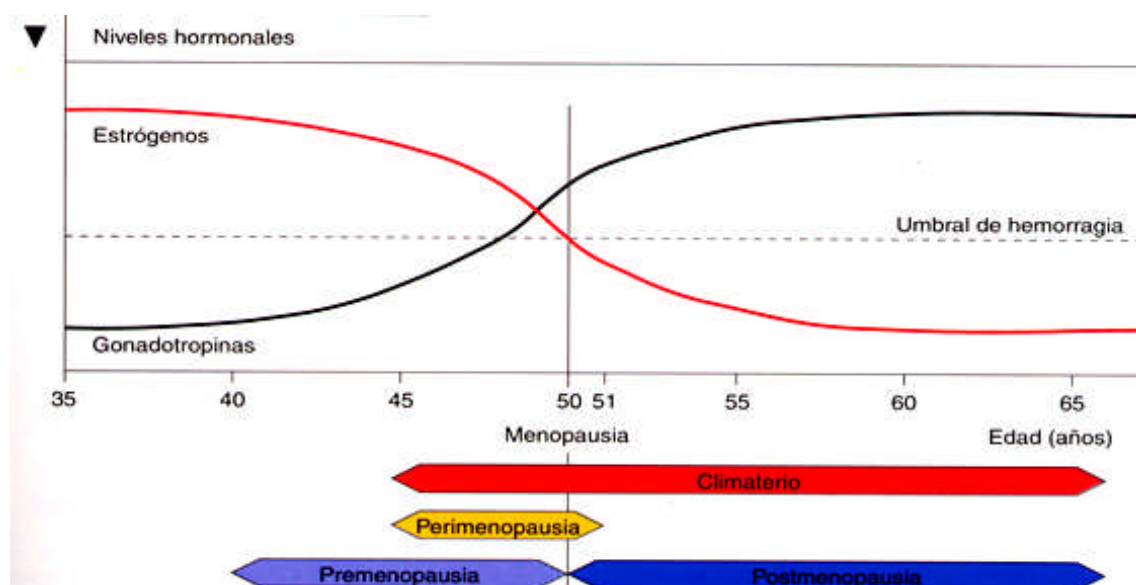


Figura 4. Etapas del climaterio y cambios en los niveles de hormonas.

La edad de presentación de la menopausia espontánea se sitúa entre los 45 y 55 años, con una media en torno a los 50-51 años, tanto en la población mundial (253), como en nuestro entorno (29,179). Los factores que más influyen en la edad de presentación son los antecedentes familiares y los hereditarios. El tabaco también se ha asociado de forma consistente a un comienzo más temprano de la menopausia (1-2 años) (29). La menopausia se considera precoz cuando aparece antes de los 40 años.

Alrededor del periodo de la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas, generalmente autolimitados. Estos síntomas, aunque no son una amenaza grave para la salud, pueden resultar molestos y en ocasiones limitan la actividad (253). Desde un punto de vista metodológico, la cuantificación y evaluación de estos síntomas presenta diversas dificultades. Se dispone de pocos estudios realizados en la población general y la mayoría se han llevado a cabo en mujeres sintomáticas o que proceden de Unidades Clínicas de Menopausia, lo cual conlleva una sobreestimación de la prevalencia de los síntomas (150,160).

Los diferentes resultados, obtenidos acerca de la asociación de los síntomas y problemas de salud en el contexto de la menopausia y la postmenopausia, reflejan los diversos diseños de estudio y sus limitaciones. A pesar de que los estudios de cohorte longitudinales que siguen a las mujeres durante los periodos pre, peri y postmenopáusicos son los más adecuados para demostrar una asociación causal, éstos son escasos (150). Por el contrario, los estudios transversales, aunque menos complejos y costosos, no permiten determinar adecuadamente aquella causalidad. En la evaluación de los síntomas también es importante tener en cuenta el instrumento utilizado. El método más común son las listas y cuestionarios de síntomas. No obstante, al realizar preguntas abiertas, estas herramientas infraestiman la prevalencia de los síntomas (62,254).

Una escala para medir la calidad de vida, debe ser un cuestionario estandarizado que contemple todas las áreas que integran el concepto de calidad de vida y que pueda ser cumplimentado por la mujer. Existen en la literatura diferentes propuestas como el Women's Health Questionnaire (WHQ), la Escala de Greene, la Menopausal Symptom List, Menopause Rating Scale (MRS), la Utian Menopause Quality of Life Scale (UMQLS) y la Menopausal Specific Quality of Life entre otros.

Para cuantificar la severidad clínica de la sintomatología climatérica, una de las escalas más utilizadas es el Índice de Blatt-Kupperman, donde se valora no sólo la presencia de un síntoma, sino también su intensidad (134,135). Esta escala ha demostrado ser de utilidad en numerosas investigaciones en la evaluación de distintos programas de atención a la mujer menopáusica (147).

En nuestro entorno no se dispone de estudios de prevalencia de base poblacional sobre síntomas climatéricos, únicamente hemos encontrado un estudio realizado en la Comunidad de Madrid, que forma parte del estudio DAMES (Decisions at Menopause). El estudio se basa en 300 entrevistas a mujeres entre 45 y 55 años de edad residentes en el Municipio de Madrid. El cuestionario inicial que se ha utilizado en otros estudios (Líbano, Marruecos y Estados Unidos-EE.UU.) fue elaborado por el grupo de investigación de la Universidad de Harvard. El equipo investigador de Madrid discutió este cuestionario, traduciéndolo al español, y adaptándolo a la propia realidad del Municipio de Madrid.

1.3.2. Síntomas vasomotores

Los sofocos o síntomas vasomotores constituyen la manifestación clínica más frecuente del climaterio (80). Se definen como una sensación subjetiva de calor que habitualmente se asocia a una vasodilatación cutánea y sudoración que se sigue de un descenso de la temperatura corporal y aceleración transitoria de la frecuencia cardíaca. Pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos (223) y su intensidad y frecuencia son muy variables. Cuando los sofocos tienen lugar durante la noche y son intensos pueden alterar el sueño.

La clínica vasomotora suele comenzar en la perimenopausia y desaparece generalmente de forma gradual con los años. En los países occidentales, un 45-54% de las mujeres refiere sofocos de intensidad variable en los primeros años de la postmenopausia, en incluso en los previos (perimenopausia). En la mayoría de mujeres, la duración de los síntomas oscila entre los 6 meses y los 5 años (80).

Desde el punto de vista fisiopatológico, si bien es ampliamente conocido que los sofocos se expresan con el descenso hormonal en la menopausia, el estrógeno aislado no representa la única causa, ya que los niveles hormonales de estrógenos plasmáticos, urinarios y vaginales no presentan diferencias cuantitativas entre las mujeres postmenopáusicas que tienen o no sofocos, lo cual sugiere que existirían otros factores en la génesis del mismo (80,197).

Aunque los datos de prevalencia de estos síntomas pueden estar sujetos a grandes sesgos (diferente percepción, tendencia a no comunicarlos por considerarlos “normales” en algunos grupos poblacionales, diferentes métodos cuantitativos de medidas, etc), lo cierto es que de todos los síntomas asociados con la menopausia, los sofocos son los síntomas más comunicados y así se registra en la literatura la diferente frecuencia (Tabla I) y tiempo de duración de los mismos (Tabla II) (20,81).

Tabla I. Frecuencia de los sofocos a lo largo de la vida de la mujer.

Avis, 2001 (20) /id;Freeman, 2008 (44) /id;Col, 2009 (70) /id;Andrikoula, 2009 72 /id.

Etapas de la vida	Frecuencia (%)
Edad fértil	14-51%
Perimenopausia	35-50%
Postmenopausia	30-80%

Tabla II. Duración de los sofocos en mujeres post-menopáusicas (4,28,50).

Duración	Porcentaje de mujeres
1 año o más	80%
Presentes a los 60 años	12-15%
Presentes a los 70 años	9%
Presentes toda la vida	5%

Como se ha apuntado con anterioridad, se manifiestan en forma de oleadas de calor, que recorren la mitad superior del cuerpo, ascendiendo hasta la cabeza y ocasionando un enrojecimiento de la piel del pecho, cuello y cara. Habitualmente se acompaña de intensa sudoración y en ocasiones de fuertes palpitaciones y sensación de angustia, con una duración media de pocos minutos.

Ya se ha referido previamente, como desde el punto de vista fisiopatológico, si bien es ampliamente conocido que los sofocos se expresan con el descenso hormonal en la menopausia, el estrógeno aislado no parece representar la única causa de la sintomatología climatérica, por la similitud de sus niveles en mujeres postmenopáusicas con y sin sofocos, lo cual sugiere que pueden existir otros factores en la génesis del mismo (80,197).

Su origen, por tanto, no está del todo claro, pero se piensa que está relacionado con una "inestabilidad" del centro termorregulador hipotalámico producida por el descenso de estrógenos. Por ello, una de las teorías propuestas, es la de termorregulación. De acuerdo con dicha hipótesis, la temperatura basal se regula entre dos niveles: un nivel alto al cual se activa la transpiración y la vasodilatación periférica (es decir, el punto que la temperatura corporal debe alcanzar para que se desencadene el sofoco) y otro nivel bajo el cual se produce enfriamiento o escalofrío. Entre ambos hay una zona nula o también llamada zona termoneutral, en la cual no se produce ni sudoración ni escalofríos. La evidencia actual sugiere que en mujeres sintomáticas, los sofocos son "disparados" por pequeñas elevaciones en la temperatura basal dentro de una reducida zona termoneutral. Esto ocurriría primariamente por un descenso en el nivel al cual se desencadena la sudoración.

En las investigaciones llevadas a cabo, se evidenció también que las mujeres postmenopáusicas que tienen sofocos presentan indicadores de actividad simpática alta, como por ejemplo elevadas concentraciones plasmáticas de Metoxihidroxifenilglicol (MHPG), que es el principal metabolito de la norepinefrina, a diferencia de las mujeres que no tienen sofocos (78). También se ha comprobado que los sofocos pueden ser provocados por agentes que aumentan el tono simpático, tal es el caso de la yohimbina, provocando un estrechamiento de la zona termoneutral, por lo que el sofoco se desencadena más frecuentemente (79).

El mecanismo por el cual se desencadena el sofoco podría ser debido a:

- Aumento de la activación simpática que ocurre habitualmente con la edad.
- La disminución de los niveles de estrógenos.

Los sofocos y las sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones del sueño y en consecuencia cuadros de fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria. Al contrario que ocurría con los sofocos, el insomnio, la cefalea y los mareos, aunque pueden estar presentes en mujeres con síntomas vasomotores intensos, no han mostrado una asociación causal con la disminución de estrógenos (71,194).

1.3.3. Síntomas genito-urinarios

Antes de la menopausia, la mucosa vaginal está constituida por gruesas capas de células normales. El estrógeno estimula el crecimiento y desarrollo de estas células; esto permite el mantenimiento del espesor y la humedad del epitelio vaginal así como la flexibilidad y elasticidad de la vagina. Sin embargo, tras el cese de función ovárica con la menopausia, se produce una reducción drástica de los niveles de estrógenos circulantes. Esta deficiencia de estrógenos provoca cambios metabólicos y tróficos, entre ellos, cambios en la vagina y otros tejidos genitales (226).

Durante este periodo se va a producir una atrofia del epitelio vaginal y sequedad a este nivel, como consecuencia de una disminución en la cantidad de fluidos producidos en la vagina. Esta sequedad puede provocar malestar, como picores, irritación y sensación de quemazón en la zona genital, además de dolor en las relaciones sexuales (dispareunia o coitalgia). Por otro lado, se va a producir un aumento del pH vaginal, por disminución de la fermentación de glucógeno a ácido láctico por parte de los bacilos de Döderlein, lo que constituye un factor de riesgo de aparición de infecciones a este nivel (159), ya que es bien conocido que el mantenimiento de un pH ácido es uno de los factores que contribuyen a mantener la salud vaginal. Finalmente, la disminución de la lubricación a nivel vaginal va a causar una serie de problemas durante las relaciones sexuales, como dolor durante éstas y disminución (secundaria, aunque probablemente también haya un factor primario) de la libido (246).

La incontinencia urinaria es un problema complejo y multifactorial, cuya prevalencia aumenta con la edad. Aunque la disminución de los estrógenos podría contribuir a la incontinencia urinaria y a la presencia de síntomas urinarios (urgencia miccional) (184), otros factores tienen un papel más relevante (paridad, traumatismos del parto, prolapso uterino y consumo de ciertos fármacos).

La asociación entre la incontinencia urinaria y la disminución de estrógenos es controvertida (172,186,246). Por otra parte, diversos estudios muestran un aumento de la incontinencia de urgencia y mixta (de urgencia y de esfuerzo) y una disminución de la incontinencia de esfuerzo en la postmenopausia (155).

No se ha encontrado asociación causal entre la menopausia y las infecciones del tracto urinario recurrentes (ITUs) (62). Los cambios fisiológicos (acortamiento de la uretra distal, alcalinización del pH vaginal y desaparición del *lactobacillus*) podrían aumentar la susceptibilidad de contraer una infección urinaria en algunas mujeres.

1.3.4. Otros síntomas

Dentro de la sintomatología que suele aparecer en la menopausia, no debemos olvidar la mastalgia. Su etiología, tanto en la etapa premenopáusica como en la postmenopausia, es incierta aunque puede estar relacionada con la variabilidad hormonal que precede al cese de la función ovárica. Diversos estudios muestran que la mastalgia disminuye con la menopausia (61).

Con respecto al estado de ánimo, los principales estudios y revisiones sistemáticas disponibles no han encontrado asociación entre las alteraciones del estado de ánimo (depresión y ansiedad) y la menopausia. En este sentido, los factores sociales, familiares, laborales y las alteraciones previas del estado de ánimo se han mostrado más determinantes (61,62,220).

En la época siguiente a la menopausia también se van a producir cambios en la esfera cognitiva. Es sabido que, con la edad existe una disminución progresiva de la capacidad cognitiva (21), con una amplia variación interindividual. Los determinantes de esta variabilidad son inciertos, pero parece que las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que los hombres. A pesar de que las mujeres desarrollan demencia con mayor frecuencia debido a su mayor longevidad, la incidencia específica por edad también muestra tasas superiores entre las mujeres (106). Aunque se ha sugerido que el déficit de estrógenos podría proteger a la mujer frente al deterioro cognitivo y la demencia, no se ha encontrado una asociación directa con la menopausia. Los estudios poblacionales han mostrado resultados inconsistentes y los longitudinales

no han encontrado asociación entre la menopausia y la disminución de la capacidad cognitiva (dificultad de concentración y pérdida de memoria).

Por último no debemos olvidar la sexualidad, ya que, a medida que aumenta la edad, generalmente existe una pérdida del interés sexual. Las diversas revisiones disponibles concluyen que existe una asociación entre determinados aspectos de la sexualidad (disminución del interés sexual, la frecuencia del coito y la lubricación vaginal) y la menopausia, pero los factores que influyen en esta pérdida del interés son complejos y múltiples (88,256). De estos factores, los más importantes son los psicosociales, y entre ellos, la experiencia sexual previa de cada mujer, su personalidad, el nivel educativo, el nivel de estrés, la situación física y psicológica, los cambios en la relación de pareja y los sentimientos hacia la misma.

1.4. Herramientas terapéuticas el la menopausia

Los puntos importantes a tener en cuenta antes de iniciar un tratamiento son:

- Factores de riesgo o patología existente.
- Qué queremos prevenir o, en su caso, tratar.
- De qué forma lo queremos hacer.
- La existencia o no de contraindicaciones para ello.
- La colaboración y deseos de la propia paciente.

Por lo tanto, es evidente que el tratamiento ha de ser individualizado, con una información completa a la mujer y decisión conjunta con ella.

Como hemos comentado anteriormente, los síntomas vasomotores son los que sufren con mayor frecuencia las mujeres pre y postmenopáusicas, y por los que, en mayor grado, la paciente acude a la consulta del ginecólogo o médico de atención primaria. Las advertencias de las autoridades sanitarias sobre el uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS), fundamentalmente a raíz de la publicación del estudio Women Health Initiative (WHI), han supuesto un uso más conservador de esta herramienta terapéutica, así como la búsqueda de nuevas alternativas y pautas de administración adecuadas e individualizadas a la intensidad de los síntomas. Es por ello que hacen falta alternativas terapéuticas a la THS, así como herramientas de decisión (Figura 5), que nos permitan individualizar, en la medida de lo posible, el tratamiento a las necesidades reales y preferencias de la usuaria (165).

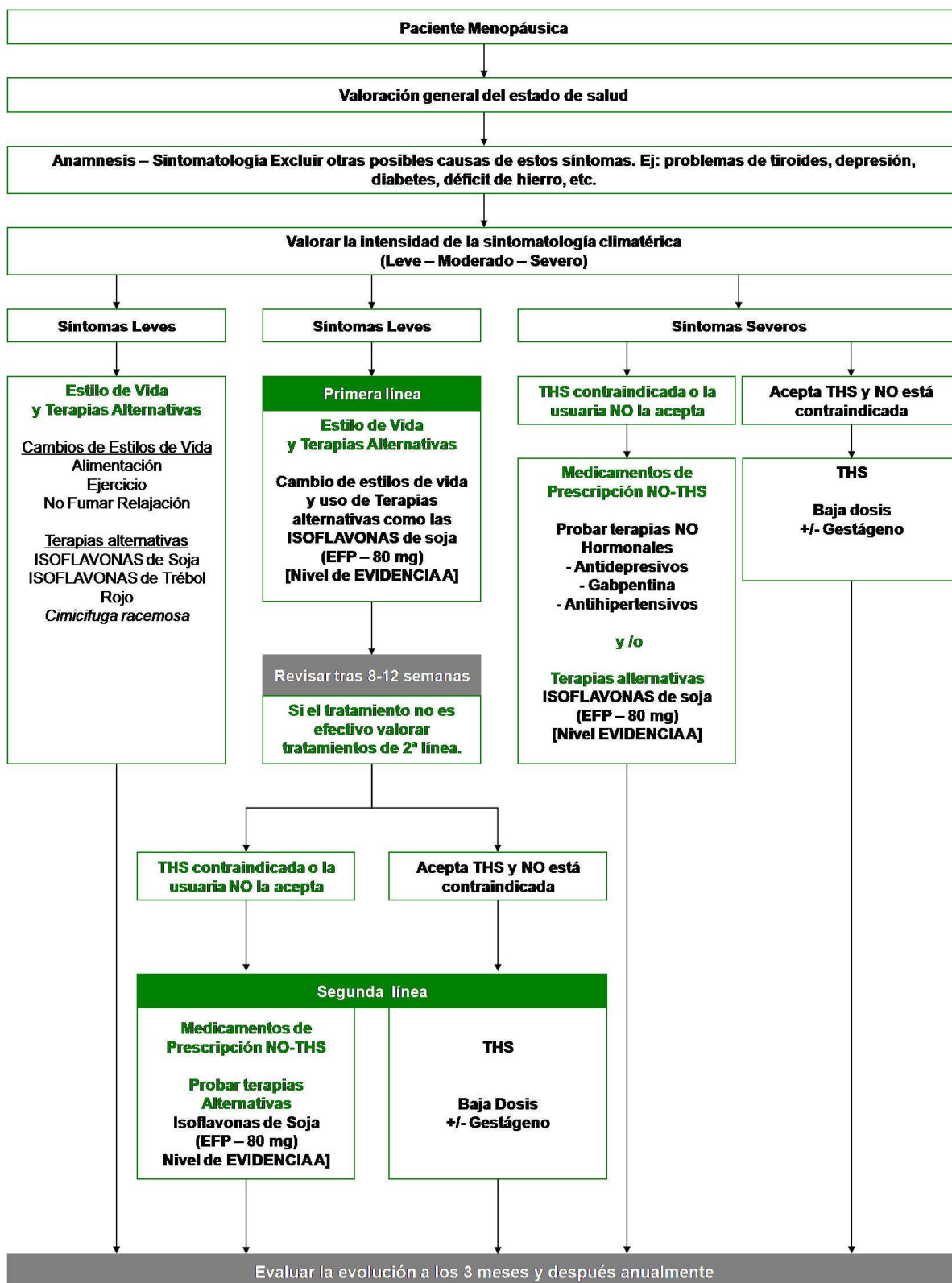


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de los sofocos asociados a la menopausia (100).

1.4.1. Terapia Hormonal Sustitutiva

Actualmente, no cabe duda sobre el beneficio de iniciar THS cuando se presentan síntomas vasomotores, atrofia urogenital o determinadas alteraciones de la esfera psicológica asociadas al déficit estrogénico (44). La clínica del climaterio va unida a la de salud y bienestar de la mujer, donde manifestaciones tradicionales como los sofocos originan afectación de la calidad de vida.

Hay que enfatizar que la THS tiene su principal indicación para el alivio de los síntomas climatéricos (sofocos, sudoración, insomnio, atrofia urogenital, etc.). No hay alternativas en la actualidad con igual o mayor eficacia. Debe utilizarse durante el tiempo en que sea necesario y persista la indicación, con la dosis óptima individualizada (dosis mínima necesaria para conseguir una resolución de la sintomatología).

1.4.1.1. Historia de la THS

Durante los años 40 y 50 del siglo XX, coincidiendo con el aumento de la longevidad y la mejora general de las condiciones de vida, se comienzan a iniciar los primeros intentos tímidos de tratamiento de la menopausia. A ello contribuyó de manera decisiva un avance importante en el conocimiento y en la síntesis de sustancias de acción estrogénica, como el dietilestilbestrol, los estrógenos conjugados equinos, el valerianato de estradiol, etc (85).

Sin embargo, podemos decir que el nacimiento de la THS se produce en 1966, coincidiendo con la publicación por Wilson de un célebre libro *“Femenine for ever”* (252). Esta publicación fue un auténtico hito, ya que las mujeres norteamericanas ejercieron una enorme presión sobre los médicos para no sufrir la pérdida de calidad de vida que supone la menopausia. Y fruto de ello resultó el inicio a gran escala de la THS, y el estudio serio de sus beneficios y de sus riesgos.

Posteriormente, especialmente la década de los 80 y 90 del siglo pasado, la THS sufrió un desarrollo exponencial y millones de mujeres en todo el mundo se beneficiaron del uso de esta terapia, reinando en el ambiente científico, un enorme optimismo sobre las grandes virtudes que este tratamiento tenía para las mujeres climatéricas, no sólo eliminado los síntomas y la atrofia génito-urinaria, sino también comportándose como factor de protección, en principio, a nivel óseo, en el aparato cardiovascular y en el cerebro.

Sin embargo, a finales del pasado siglo y principios de éste, comenzaron a aparecer estudios que cuestionaban la opinión generalizada acerca de los grandes beneficios de la THS. Hasta este momento, toda la información, en su inmensa mayoría positiva, sobre los efectos de la THS había ido surgiendo de estudios epidemiológicos (estudios de

casos y controles, análisis de cohortes y estudios retrospectivos). Y si bien, los ensayos clínicos controlados con placebo y con grandes muestras son la piedra angular sobre la que se erige la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), lo cierto es que hasta el año 1998 no se publicó el primero de ellos en referencia a este tratamiento hormonal: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (110). Este sería el primero en la larga serie de ensayos clínicos que nos harían cambiar radicalmente nuestros conceptos sobre la THS.

1.4.1.2. Beneficios y riesgos de la terapia hormonal

Actualmente no cabe duda sobre el beneficio de iniciar una THS cuando se presentan síntomas vasomotores, atrofia urogenital o determinadas alteraciones de la esfera psicológica asociadas al déficit estrogénico.

Dentro de los beneficios demostrados tenemos que destacar:

- Corrección de síntomas climatéricos.
- Prevención de la pérdida ósea y fracturas vertebrales y de cadera.
- Reducción del riesgo de cáncer de colon (cuando se utiliza la vía oral)

Riesgos demostrados

- No hay aumento de riesgo de cáncer de mama en terapia sólo con estrógenos.
- Ligero aumento de riesgo cáncer de mama tras 5 años con terapia combinada.
- Aumento de riesgo de tromboembolismo venoso. Éste es más alto en el primer año de uso.

1.4.1.3. Evaluación del Riesgo / Beneficio de la THS: situación en España

Para el alivio de esta sintomatología, el uso de la THS sigue siendo el tratamiento de elección. Pero a raíz de los resultados de los estudios publicados, especialmente el WHI y el Million Woman Study (MWS), éste ha sufrido una serie de restricciones por parte de las autoridades sanitarias, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas más seguras y eficaces, como las isoflavonas de soja.

A finales del siglo XX y principios del XXI, fueron surgiendo una serie de estudios, todos muy críticos sobre el balance riesgo/beneficio de la THS. Dentro de estos, en España, a raíz de la publicación de los datos de estos estudios, la Agencia Española del Medicamento (AEM), el 23 de enero de 2004, emitió unas restricciones a las indicaciones terapéuticas del tratamiento hormonal de sustitución, decidiendo modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades de este grupo terapéutico, sobre la base de las siguientes conclusiones:

- El balance beneficio/riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.
- El balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de la osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.
- En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.

Esta información afecta a todos los productos utilizados en THS, que contengan estrógenos solos, estrógenos con gestágenos y tibolona, independientemente de la forma y la vía de administración.

1.4.2. Alternativas a la Terapia Hormonal Sustitutiva: Fitoestrógenos

La creciente inquietud y controversia que genera la THS con estrógenos y con tibolona, tanto en usuarias como en médicos respecto a la seguridad, está motivando una utilización cada vez mayor de distintas alternativas terapéuticas que proporcionen alivio de los síntomas asociados a la perimenopausia y la menopausia. El uso de alternativas a la THS tradicional se ha hecho más accesible y aceptable para las mujeres, especialmente para aquellas que ven en la menopausia como un cambio natural del proceso de envejecimiento y no como una enfermedad que requiera medicalización. En este sentido, se han planteado como posibles actuaciones (92):

- *Terapias no-hormonales:* La mayoría son fármacos evaluados en mujeres con cáncer de mama. Actualmente no existe ningún medicamento que tenga autorizada la indicación de “alivio de los sofocos” por parte de las autoridades sanitarias. Entre estos fármacos tenemos:
 - Antidepresivos:
 - Venlafaxina, inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN).
 - Fluoxetina y Paroxetina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS).
 - Anticonvulsivantes :
 - Gabapentina.
 - Antihipertensivos
 - Clonidina, Metildopa.
 - Otros:
 - Belladona.

- Cambios en el estilo de vida. No demostrada su efectividad en el alivio de los sofocos.
 - Dieta.
 - Ejercicio.
 - Actividades relajantes.
- Terapias alternativas y/o complementarias.
 - Intervenciones a través de la mente.
 - Métodos basados en la manipulación corporal.
 - Terapias basadas en la energía.
 - Terapias basadas en efectos biológicos (Fitoterapia).

De entre todas estas alternativas, aquella que presenta un mayor soporte y rigor científico es la Fitoterapia y dentro de ella hay que destacar la que utiliza los preparados de isoflavonas de soja, que pertenecen al grupo farmacológico de los fitoestrógenos (estrógenos débiles de origen vegetal).

El papel tan relevante que ha tenido el uso de las isoflavonas como herramienta terapéutica en los últimos años queda ampliamente comprobado analizando el número de artículos científicos publicados, en los que se evalúa, en todos sus aspectos, el uso de isoflavonas, no solo para el alivio de los sofocos asociados a la menopausia, sino en todos los aspectos de la misma. Así, si analizamos el número de artículos publicados en los últimos 25 años (Figura 6), vemos que existe un gran interés en la investigación con isoflavonas en el campo de la menopausia, tanto en el ámbito clínico como experimental.

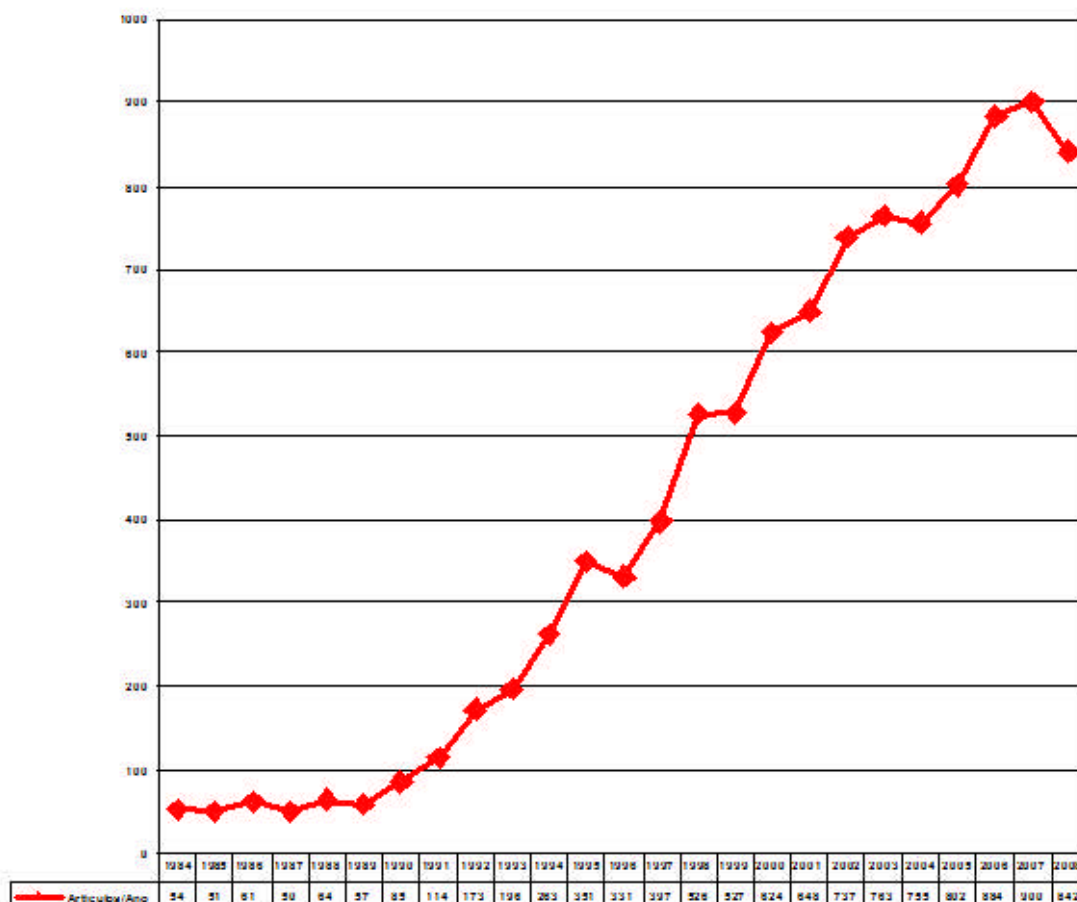


Figura 6. Número de artículos recogidos en PubMed sobre isoflavonas en los últimos 25 años.

Son muy numerosos los productos que nos presentan las industrias farmacéuticas y de muy diversos tipos. Aparentemente son todos iguales, pero ya en una primera aproximación es posible diferenciar dos grandes grupos de preparados: las Especialidades Farmacéuticas Publicitarias o Medicamentos Publicitarios (EFP), que se pueden considerar como los clásicos medicamentos y los Complementos Alimenticios (CA), que como veremos, poco tienen que ver con los primeros. El conocimiento de la dosis y composición sólo puede garantizarse cuando el preparado se ajusta a la normativa establecida para un fármaco y por ello resulta imprescindible conocer las diferencias existentes entre ambos tipos de productos (Tabla III). Lo más importante es que las EFP tienen la obligación de especificar las cantidades de extracto, señalando los miligramos (mg) o el porcentaje (%) de principio activo en relación a la cantidad del extracto mientras que los CA no están obligados a estas especificaciones, por lo que resulta imposible conocer la cantidad de principio activo y evaluar su efectividad real.

Tabla III. Diferencias regulatorias entre EFP - CA.

	Medicamentos publicitarios	Complementos Alimenticios
Organismo responsable de su autorización / control	Agencia Española del Medicamento	Organismos correspondientes de las distintas CC.AA
Autorización expresa previa a su comercialización	SI	NO, el laboratorio / empresa únicamente debe cominucar su puesta en el mercado
Ficha Técnica	SI	No
Obligación de declarar composición cuantitativa / cualitativa	SI/SI	NO/SI
Promoción directa al publico	Si,previa autorización administratica y control previo santario	Si, libremente sin autorización ni control previo sanitario
Distribución y Ventas	Exclusiva en farmacias	Farmacias, herbolarios, parafarmacias, etc
Requerimientos de (calidad, eficacia,seguridad)	Dossier completo como para cualquier medicamemto	Ninguno
Obligaciones en el etiquetado	Composición Dosis Forma farmacéutica Vía de administración Precauciones...	Valor dietético Lista de ingedientes
Indicaciones terapéuticas	Si, obligatorios	No, prohibido.

2. ISOFLAVONAS DE SOJA

2.1. Introducción

El inicio del consumo de la soja se remonta al año 3000 antes de Cristo (a.C.). Originaria del norte y centro de China, se la consideraba una de las cinco semillas sagradas; las otras cuatro eran el arroz, el trigo, la cebada y el mijo. De hecho, el primer uso registrado de la soja aparece en Materia Médica del emperador chino Shen Nung (2838 a.C). Por otra parte, el tofu fue elaborado en China e introducido en Japón y Corea por misioneros

budistas (siglos II y IV). La soja se ha considerado alimento básico de la dieta de las poblaciones del Sureste asiático, hasta el punto que la proteína procedente de la soja representaba del 20 al 60% de su ingestión diaria de proteínas. Sus propiedades nutricionales permitieron la expansión de su cultivo y consumo por toda Asia. En Europa se introdujo en 1740. En la segunda mitad del siglo XIX, se introdujeron los alimentos de soja en EE.UU. y en 1890 comenzaron a extenderse los cultivos de soja, convirtiéndose desde entonces el país norteamericano en el más importante productor mundial de soja.

La especie botánica corresponde al género *Glycine*, perteneciente a la familia de las Fabaceae. La soja espontánea se corresponde con la especie *Glycine soja* (Siebold & Zucc.) y la cultivada es la *Glycine max* L. Merrill. En Japón se conoce como daidzu. La soja es una planta herbácea de cultivo anual, de primavera-verano, con ciclo vegetativo de tres a siete meses, de porte pequeño, unos 40 centímetros (cm), aunque en los cultivos se consiguen ejemplares de hasta 2 metros (m) (Figura 6).

Presenta un tallo rígido y erecto, adquiriendo alturas variables, desde 0,4 a 1,5 m, según variedades y condiciones de cultivo, y suele ser ramificado. El sistema radicular de la soja es potente. La raíz principal puede alcanzar hasta un metro de profundidad, aunque lo normal es que no sobrepase los 40-50 cm. En la raíz principal o en las secundarias se encuentran los nódulos, en número variable. Las hojas son alternas, compuestas, excepto las basales, que son simples. Son trifoliadas, con los folíolos oval-lanceolados. En la madurez la planta se queda sin hojas. Con respecto a las flores, presenta inflorescencias racemosas axilares de color blanquecino o púrpura, según la variedad. El fruto es una vaina dehiscente por ambas suturas. La longitud de la vaina es de 2 a 7 cm. Cada fruto contiene de tres a cuatro semillas (Figura 7). La semilla de soja generalmente es esférica, del tamaño de un guisante y de color amarillo y es rica en proteínas y aceites.



Figura 7. *Glycine max* (L). Detalle de la planta y la semilla.

2.2. Composición química

El germen de soja tiene una densidad de nutrientes relativamente baja. Son principalmente el grano y sus productos derivados los que tienen una mayor proporción (Tabla IV).

Tabla IV. Contenido en nutrientes en productos de soja

(especificaciones por 100 g de producto).

Producto	Proteínas (g)	Lípidos (g)	Hidratos de carbono (g)	Fibra (g)	Isoflavonas (mg)
Soja grano	36,49	19,94	30,16	9,3	128,35
Harina de soja	34,54	20,65	35,2	9,6	177,98
Proteína de soja	80,69	3,39	7,36	5,6	97,43
Leche de soja	2,75	1,91	1,81	1,3	9,65
Tempeh	18,45	10,8	9,39	–	43,52
Tofu	8,04	4,46	2,97	0,4	24,74

Las semillas de soja contienen hidratos de carbono (15-35%), proteínas con aminoácidos esenciales (histidina, isoleucina, tirosina, lisina, etc.) en un 35-40 % y lípidos, con un contenido de un 2-3% de fosfolípidos (entre ellos, el más importante es la lecitina). En la soja encontramos también esteroides (estigmasterol, sitosterol), saponósidos, carotenoides, vitaminas (principalmente del grupo B), enzimas, ácido fítico e isoflavonas. Son estas últimas las responsables de gran parte de los beneficios de la soja en lo que a salud se refiere (14,73,138,154).



Figura 8. Detalle de las semillas de soja.

2.2.1. Proteínas

Las semillas de soja están consideradas como una fuente importante de proteínas. Así, mientras que en otras semillas de leguminosa el contenido en proteínas varía entre 20-25%, en las semillas de soja puede alcanzar hasta el 40% (138,154).

Las proteínas presentes en la soja tienen una baja proporción en aminoácidos con azufre, como pueden ser la metionina, que es el que se encuentra en menor proporción, seguido de cisteína y treonina (26,82,149). Esta diferencia en composición de aminoácidos no difiere mucho de la proteína animal, estando considerada la proteína de soja como de muy buena calidad (82,204). Además, la proteína de soja contiene una elevada concentración de lisina, deficiente en la mayor parte de proteínas de los cereales (204).

2.2.2. Lípidos

Las semillas de soja contienen alrededor de un 18-22 % de aceite. La fracción lipídica contiene fundamentalmente triglicéridos, cerca de un 99 %. Los componentes menores de este aceite comprenden fosfolípidos y ácidos grasos libres. Asimismo, el insaponificable del aceite de soja contiene fitosteroles, estigmasterol y sitosterol, los cuales se transforman por vía microbiológica en esteroides (154).

La fracción lipídica de las semillas de soja destaca por su alto contenido en ácidos poliinsaturados, como el ácido linoleico (C18:2) y el ácido linolénico (C18:3), presentando también cantidades considerables de otros ácidos grasos monoinsaturados, como el oleico (C18:1) y cantidades moderadas de ácidos grasos saturados, entre ellos el palmítico (C16:0) y el ácido esteárico (C18:0). El ácido graso predominante lo constituye el ácido linoleico, representando aproximadamente el 53 % del contenido total en ácidos grasos de la soja, aunque también es notable el contenido en ácido linolénico (7-8 %) (115,118).

El término de lecitina de soja se refiere a toda la fracción de fosfolípidos. El uso de la lecitina de soja está extendido en la industria farmacéutica y cosmética habida cuenta de sus propiedades como agente emulsionante, humectante, así como por sus propiedades coloidales y antioxidantes (138).

2.2.3. Hidratos de carbono

El contenido en hidratos de carbono de las semillas de soja puede representar hasta el 35%, siendo el segundo componente mayoritario. El 1% de los polisacáridos lo representa el almidón. Los componentes de la pared celular representan el 92% de los polisacáridos de las semillas de soja. Éstos son polisacáridos no derivados del almidón:

celulosa, hemicelulosas y polisacáridos peptídicos. Los mayores constituyentes de esta fracción lo conforman azúcares como la arabinosa, galactosa y ácidos urónicos (74,168).

Dentro de los hidratos de carbono solubles se han identificado monosacáridos, como glucosa y arabinosa, así como di- y oligosacáridos, como sucrosa (2,5-8,2 %), rafinosa (0,1-0,9%) y estaquiosa (1,4-4,1%) (74,138,168). La presencia de estos dos últimos polisacáridos parece estar relacionada con la flatulencia y el malestar abdominal que puede aparecer con el consumo de semillas de soja (138) y con un efecto pro-biótico, ya que favorece el crecimiento de la población de *Bifidobacterium* (74,89)

2.2.4. Isoflavonas

Las isoflavonas están consideradas como los principios activos de las semillas de soja. Estos compuestos, perteneciente a la familia química de los flavonoides, y tienen una estructura plana, difenólica, heterocíclica común, la cual puede estar sustituida por distintos grupos, oxo, ceto, hidroxilo, y ésteres de metilos, que les confiere la actividad biológica diferencial como fitoestrógenos, característica de este tipo de compuestos (60,244).

La base molecular sobre la cual se sustenta su acción estrogénica radica inicialmente en su similitud estructural con 17-beta-estradiol (17- β -estradiol) (Figura 9). Las isoflavonas tienen dos grupos hidroxilo (OH) en una disposición y a una distancia similar a los del estradiol, por lo que interaccionan con los receptores de estrógenos (RE), dando lugar a la formación de un complejo ligando-receptor funcionalmente equivalente al formado por el 17- β -estradiol (64,76,163).

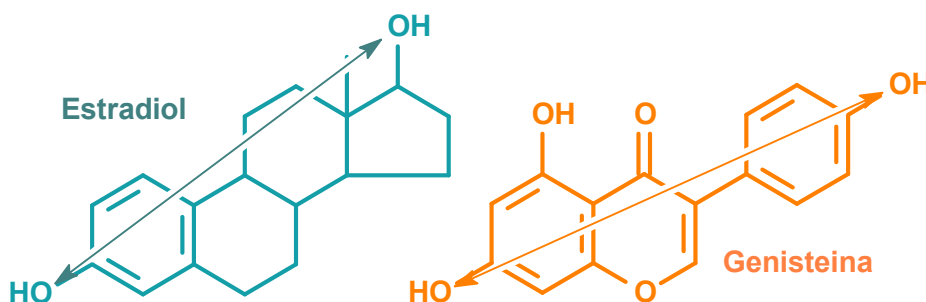


Figura 9. Analogía estructural entre isoflavonas (genisteína) y estradiol.

Las isoflavonas se encuentran en los vegetales como precursores (gliconas) de sus formas activas (agliconas). En el caso de las isoflavonas, sus formas activas son: genisteína (5,7,4'-trihidroxioisoflavona), daidzeína (7,4'-dihidroxioisoflavona) y gliciteína (7,4'-dihidroxio, 6-metoxioisoflavona) (42,212) (Figura 10).

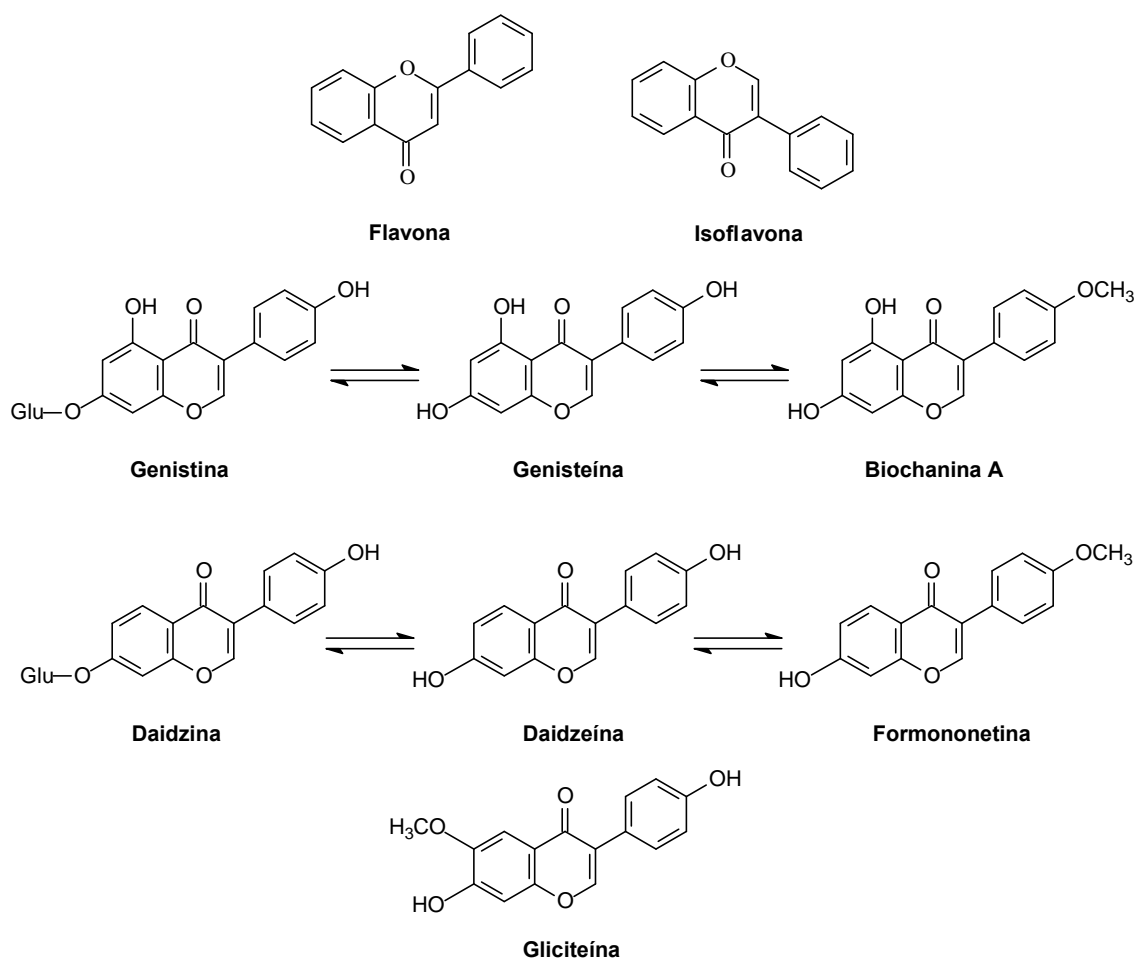


Figura 10. Principales isoflavonas identificadas en la soja.

Los productos derivados de la semilla de la soja, tales como la harina, la leche, o el tofu, contienen concentraciones importantes de isoflavonas, mientras que otros productos procedentes de la soja, pero no de su semilla, como los brotes o la salsa, contienen escasa cantidad de éstas.

2.3. Farmacocinética

2.3.1. Absorción

Una vez son ingeridos por vía oral, la acción enzimática de las bacterias intestinales los transforma en los compuestos activos (Figura 11). El papel de la flora intestinal pese a ser el más importante, no es exclusivo ya que existen β -glucosidasas en la pared intestinal que participan en la hidrólisis, y por tanto en la absorción de de las isoflavonas (213). De hecho, en animales libres de gérmenes se han detectado agliconas en plasma y orina.

En el caso de las isoflavonas, sus formas activas son: genisteína (5,7,4'-trihidroxi-isoflavona), daidzeína (7,4'-dihidroxi-isoflavona) y gliciteína (7,4'-dihidroxi, 6-metoxi-isoflavona). Esta “activación” se produce por la acción de β -glicosidasas de la flora intestinal que actúan sobre las formas glicosiladas (o precursores glicosilados) de las isoflavonas: genistina, daidzina. Por otro lado, la genisteína y la daidzeína también se pueden producir a partir de la desmetilación efectuada por bacterias intestinales sobre otros precursores, como la biochanina A y la formononetina (Figura 10).

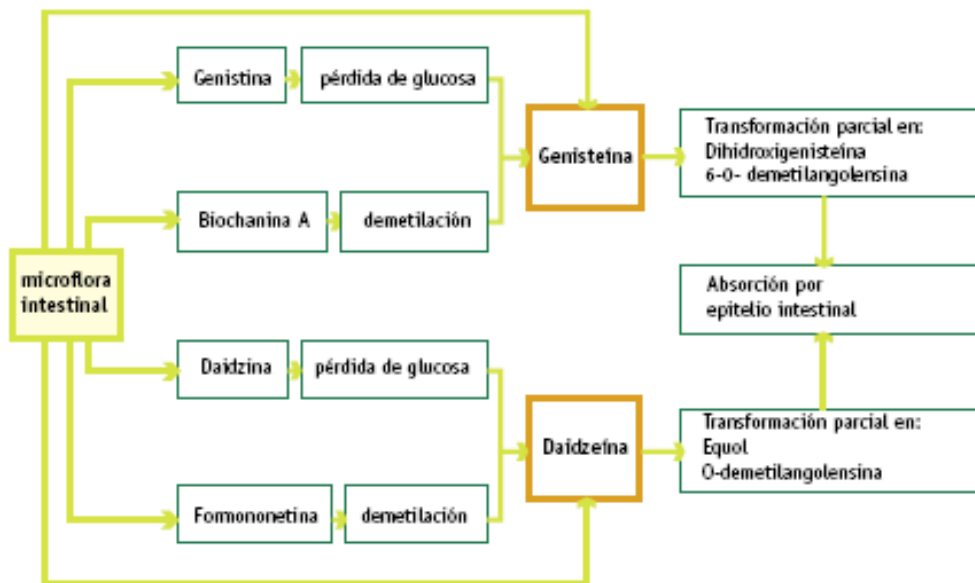


Figura 11. Absorción y metabolismo intestinal de las isoflavonas.

Izumi y colaboradores (cols.) (113), observaron en un estudio con 8 personas (4 mujeres y 4 hombres), que las isoflavonas en su forma de agliconas se absorben más rápidamente y en mayor proporción que las formas glicosiladas (Figura 12 y 13). Estos resultados se confirmaron con el estudio de Setchell y cols. (212), quienes estudiaron el comportamiento farmacocinético de las isoflavonas en adultos sanos (19 hombres y 19 mujeres). El objetivo de este estudio era comparar la cinética de daidzeína, genisteína y de sus β -glucósidos administrados como dosis única a 19 mujeres sanas. Este estudio demuestra que existen diferencias farmacocinéticas entre las formas agliconas y sus β -glucósidos. Así el tiempo máximo de absorción (t_{\max}) para la genisteína y daidzeína en forma aglicona fue de 5,2 y 6,6 horas (h) respectivamente, mientras que para los β -glucósidos correspondientes, el t_{\max} aumentó a 9,3 y a 9,0 h, respectivamente. Cuando se estudió el volumen aparente de distribución (V_d) de isoflavonas se confirmó la distribución tisular extensa tras la absorción. Las concentraciones que se alcanzan de genisteína en plasma son proporcionalmente más altas que en el caso de la daidzeína, y esto se debe fundamentalmente a que la distribución de la daidzeína es más extensa ($V_d=236$ litros (l)) en comparación con la genisteína ($V_d=161$ l). La biodisponibilidad o

concentración máxima plasmática de la genisteína es mucho mayor que la de la daidzeína ($C_{\max} = 1,26 \pm 0,27$ micromoles/litro ($\mu\text{mol/l}$) versus (*vs*) $0,76 \mu\text{mol/l}$), y se comprobó que la biodisponibilidad de estas isoflavonas es mayor cuando se ingieren como β -glucósidos. La farmacocinética de las formas metoxiladas depende de la posición del grupo metoxilo en la molécula. Los autores concluyen que, aunque existen diferencias en la velocidad de absorción, las concentraciones plasmáticas alcanzadas no presentan diferencias significativas.

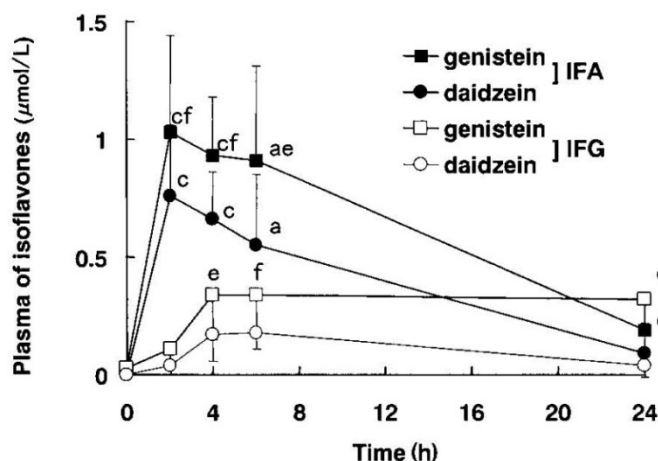


Figura 12. Concentración plasmática de genisteína y daidzeína en mujeres y hombres sanos tras la ingesta de dosis única (dosis baja: 0.11 mmol) de isoflavonas agliconas (IFA) y glucósidos de isoflavonas (IFG). Adaptado de Izumi y cols. (113).

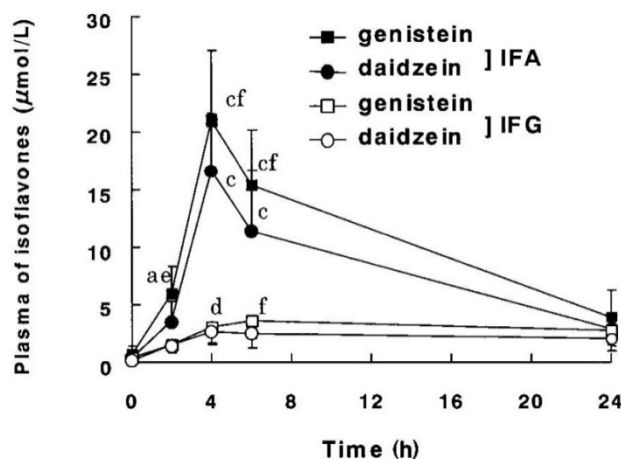


Figura 13. Concentración plasmática de genisteína y daidzeína en mujeres y hombres sanos tras la ingesta de dosis única (dosis elevada: 1.7 mmol) de isoflavonas agliconas (IFA) y glucósidos de isoflavonas (IFG). Adaptado de Izumi y cols. (113).

En la absorción de las isoflavonas va influir la variabilidad interindividual de la flora intestinal, ya que no todas las bacterias que forma parte de esta flora van a tener la misma actividad β -glucosidasa y β -glucuronidasa (Figura 14).

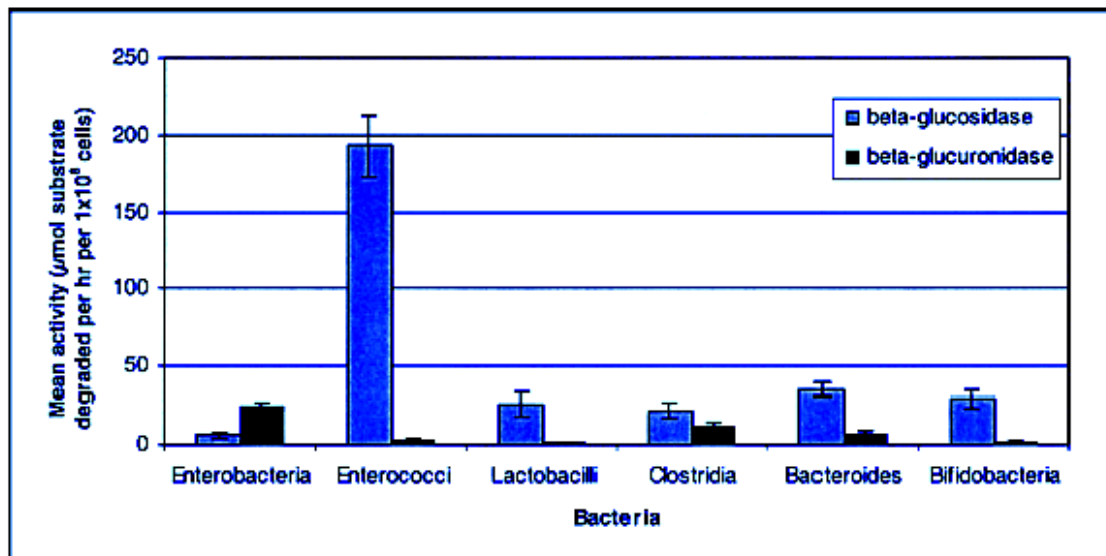


Figura 14. Actividad glucosidasa y glucuronidasa de las principales bacterias que forman parte de la flora bacteriana intestinal humana. Adaptado de Turner y cols. (236).

Otro de los factores que va a influir en la absorción de las isoflavonas es la dieta, ya que se ha comprobado que dietas ricas en hidratos de carbono o fibra van a favorecer el metabolismo intestinal de las isoflavonas, mientras que las dietas ricas en grasas van a disminuir el metabolismo intestinal de las isoflavonas por partes de las bacterias de la flora intestinal (199,213) (Figura 15).

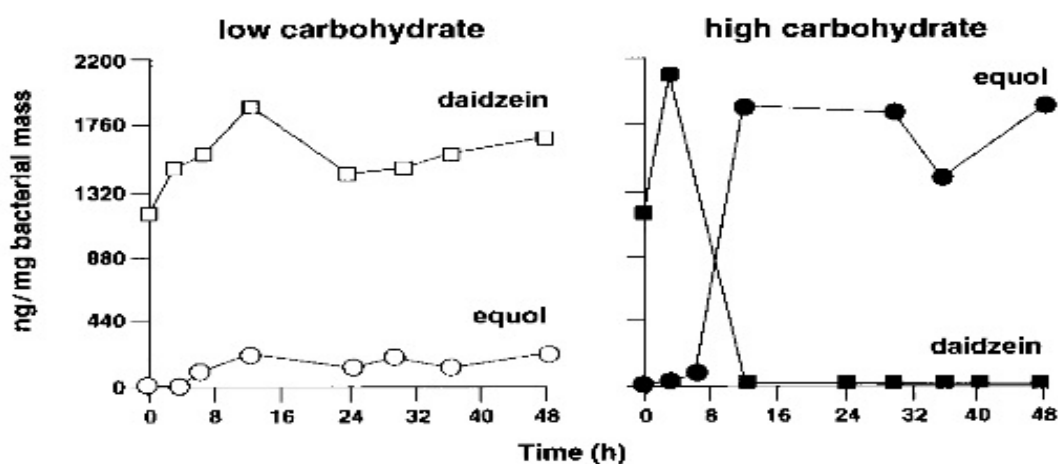


Figura 15 Influencia de los hidratos de carbono en el metabolismo intestinal de la daidzeína. Adaptado de Turner y cols. (236).

2.3.2. Metabolismo

Las formas agliconas, una vez absorbidas por la mucosa intestinal, son transportadas a través de la vena porta al hígado. Aquí, por acción de las enzimas glucoroniltransferasas y sulfottransferasas forman conjugados de glucuronidos y sulfatos, siendo la

glucoronidación la principal vía de biotransformación de las isoflavonas (216). El hígado juega un papel clave en el metabolismo de las isoflavonas, como lo indica el hecho de que las formas libres de daidzeína y genisteína en plasma alcancen sólo un 8,42 y 3,71% (125,210). Posteriormente sufren el proceso de ciclo enterohepático al ser excretadas por la bilis en forma conjugada, siendo posteriormente reabsorbidas, lo cual favorece el mantenimiento de concentraciones plasmáticas adecuadas durante 24 h (200,210,211).

2.3.3. Eliminación

La eliminación de las isoflavonas se produce mayoritariamente por excreción urinaria (210), si bien las isoflavonas y sus metabolitos se detectan también en heces, aunque la eliminación fecal es cuantitativamente muy inferior a la urinaria (102,125). La mayoría de los estudios que abordan el metabolismo de las isoflavonas centran sus resultados en la excreción urinaria de las mismas. Esto es debido a las altas concentraciones encontradas en orina después de una importante ingesta de soja y a las dificultades metodológicas surgidas a la hora de medir las bajas concentraciones en otros fluidos (210). Si bien las isoflavonas y sus metabolitos se detectan también en heces, la eliminación fecal es cuantitativamente muy inferior a la urinaria (102,125).

El estudio de King y cols., para valorar la influencia de la conjugación glicosídica de la genisteína en su farmacocinética, puso de manifiesto que la excreción urinaria media durante las primeras 2 horas después de la dosis fue marcadamente mayor en el grupo de genisteína comparado con el grupo de extracto de soja ($0,30 \pm 0,09$ mol/h y $0,02 \pm 0,01$ mol/h respectivamente, $p=0,001$) (mol=mol y p =probabilidad), pero el porcentaje de dosis recuperado en orina después de 48 h fue igual para los dos grupos ($22,0 \pm 2,7\%$ genisteína; $19,4 \pm 1,2\%$ extracto de soja). La recuperación de daidzeína en orina del grupo de extracto de soja fue aproximadamente de un 40% más que para genisteína. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la recuperación de genisteína en heces ($22,1 \pm 2,8\%$ y $21,3 \pm 2,5\%$ de dosis respectivamente). Sólo el $6,2 \pm 0,9\%$ de la daidzeína del extracto de soja fue recuperado en heces. Los resultados sugieren que la velocidad inicial de absorción de la genisteína en su forma glicosilada es menor que la aglicona, debido probablemente a la necesidad de hidrólisis bacteriana, y a que la farmacocinética de la daidzeína y genisteína difieren; la daidzeína es más biodisponible que la genisteína cuando se administra como glicosilada (125).

2.4. Mecanismo de acción

Los fitoestrógenos son compuestos de naturaleza fenólica, derivados de las plantas, que han demostrado tener algún tipo de actividad estrogénica. En definitiva, tienen capacidad para actuar como un estrógeno débil o proveer precursores de sustancias que afectan a la actividad estrogénica. Se clasifican en cuatro grupos químicos: lignanos,

isoflavonas, cumestanos y lactonas del ácido resorcílico. Estas moléculas se encuentran en especies vegetales (cereales, legumbres, hortalizas y frutas), pero la soja es la fuente más importante de fitoestrógenos.

Los fitoestrógenos (isoflavonas), como hemos reflejado con anterioridad, tienen una estructura plana, difenólica, heterocíclica común, la cual puede estar sustituida por distintos grupos: oxo, ceto, hidroxilo, y ésteres de metilos, que les confiere la actividad biológica diferencial que presentan este tipo de compuestos. La base molecular sobre la cual se sustenta su acción estrogénica radica inicialmente en su similitud estructural con 17- β -estradiol. Las isoflavonas tienen dos grupos hidroxilos en una disposición y a una distancia similar a los del estradiol, por lo que interaccionan con los receptores estrogénicos, dando lugar a la formación de un complejo ligando-receptor funcionalmente equivalente al formado por el 17- β -estradiol (64,76,163).

Los datos aportados por investigaciones en las que se han abordado los mecanismos de actuación de las isoflavonas permiten establecer a día de hoy que, estos derivados polifenólicos actúan a través de mecanismos de acción genómicos (mediados por receptores) y no genómicos. Fundamentalmente son los siguientes (171):

- Interacción con RE nucleares.
- Interacción con RE de membrana.
- Interacción con receptores nucleares no estrogénicos: Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR).
- Inhibición enzimática.
- Acción antioxidante.
- Otros de menor importancia.

2.4.1. Mecanismo de acción estrogénico de las isoflavonas

Los fármacos no crean funciones nuevas, sino que modifican la actividad celular, ya sea aumentándola, inhibiéndola o modulándola. Debemos incidir en que la base sobre la que se sustenta la acción estrogénica de los fitoestrógenos radica inicialmente en su similitud estructural con el 17- β -estradiol, por lo que es de suponer que tendrá la capacidad, en mayor o menor medida de unirse a RE, provocando una respuesta biológica.

Las isoflavonas, gracias a sus dos grupos OH en una disposición y a una distancia similar a los del estradiol (Figura 16), pueden interaccionar con los RE dando lugar a la formación de un complejo ligando-receptor funcionalmente equivalente al formado por el 17- β -estradiol (Figura 16). La presencia de estos dos grupos hidroxilos libres es imprescindible para su actividad sobre los RE, lo cual se ha comprobado en estudios experimentales *in vitro*, ya que al sustituir alguno de estos grupos OH por otros

radicales, como metoxilo, disminuye, e incluso se pierde, tanto la afinidad como la actividad sobre los RE. Por otra parte, distintas sustituciones en los anillos de las isoflavonas, así como las diferencias de distancia entre grupos OH, hacen que estas puedan comportarse como agonistas parciales(157,158,161).

Llegados a este punto es necesario recordar que el mero hecho de que un fármaco interactúe específicamente y con elevada afinidad con un receptor no es motivo suficiente para que dicha interacción ocasione una acción farmacológica. Para ello, además de afinidad, es necesario que presente actividad intrínseca. Así, considerando estas dos características, podemos clasificar los fármacos cuyo mecanismo de acción está mediado por unión a receptor, en:

- Agonistas puros o totales: además de afinidad, poseen una actividad intrínseca importante, por lo que al unirse al receptor desencadenarán los efectos mediados por dicho receptor.
- Antagonistas: poseen afinidad por los receptores pero carecen de actividad intrínseca, por lo que de la unión fármaco-receptor no se desprende ningún efecto. Estos fármacos bloquean la unión a dicho receptor de su ligando específico impidiendo, por tanto, sus efectos biológicos.
- Agonistas parciales: poseen al igual que los agonistas, una afinidad por el receptor, pero la actividad intrínseca es menor que la del ligando natural o agonista puro, por lo que producen una respuesta menor. En este grupo se encontrarían clasificadas las isoflavonas (genisteína y daidzeína). Es interesante destacar que estos agentes no alcanzan el efecto maximal que se obtiene con los agonistas totales y que además en presencia de estos se pueden comportar como antagonistas. Por consiguiente cuando existe una disminución de los estrógenos endógenos, caso de la menopausia, los agonistas parciales se comportarían como agonistas, mientras que en presencia de estrógenos endógenos podrían comportarse como antagonistas. Es por este mecanismo por el que se postula su efecto anticancerígeno en tumores hormonodependientes.

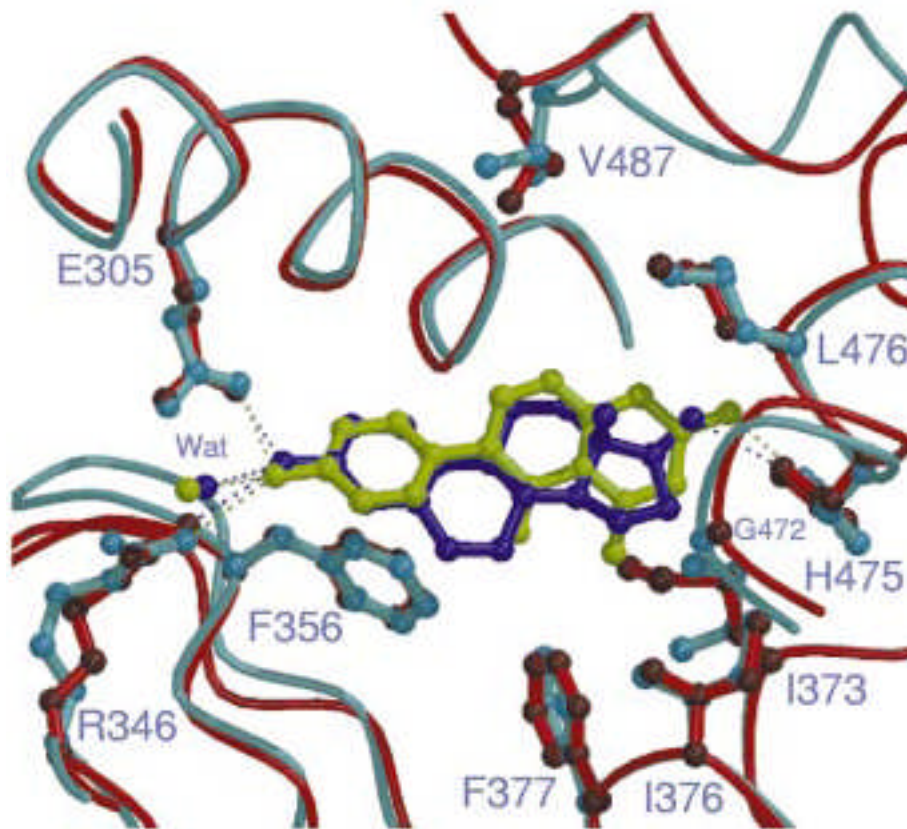


Figura 16. Representación esquemática de la interacción con el receptor estrogénico β del 17- β -estradiol (azul) y de la genisteína (verde). Adaptado de Pike y cols. (190).

Los RE pertenecen a la superfamilia de receptores hormonales nucleares para esteroides, de los cuales hay más de 150 miembros. El RE es un activador transcripcional dependiente de ligando, es decir, que para que produzca la síntesis de proteínas necesita ser estimulado por un agonista o un agonista parcial (94).

Desde el punto de vista estructural (Figura 17), se han identificado dos formas de receptores estrogénicos nucleares: el RE alfa (α), que fue clonado en 1986 y cuyo gen codificador se encuentra en el cromosoma 6, y el RE- β , descubierto una década más tarde y cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14. Estructuralmente el RE- α y RE- β presentan tres regiones o dominios (93,133,235):

- Dominio amino terminal (A/B): es el menos conservado pues exhibe solo el 15 % de la homología entre ambos receptores. Esconde una función de activación llamada TAF-1.
- Región central: contiene 2 “dedos” de zinc que facilitan la unión a una secuencia específica de ácido desoxirribonucleico (ADN) localizada en la región promotora de genes reguladores. Contiene la región ADN Binding Domain (DBD). Esta región tiene 95% de homología para ambos receptores.

- Porción carboxi-terminal: Es similar en sólo un 55 % entre los RE- α y RE- β . Contiene la región Hormonal Binding Domain (HBD), que forma un paquete donde el compuesto estrogénico se une a la región responsable en la dimerización del RE y la interacción con proteínas correguladoras. Contiene una segunda unión de activación conocida como TAF-2, imprescindible para que actúen las proteínas correguladoras. Esta diferencia de homología en el HBD explica la diferente afinidad por ambos receptores de las distintas sustancias con actividad estrogénica.

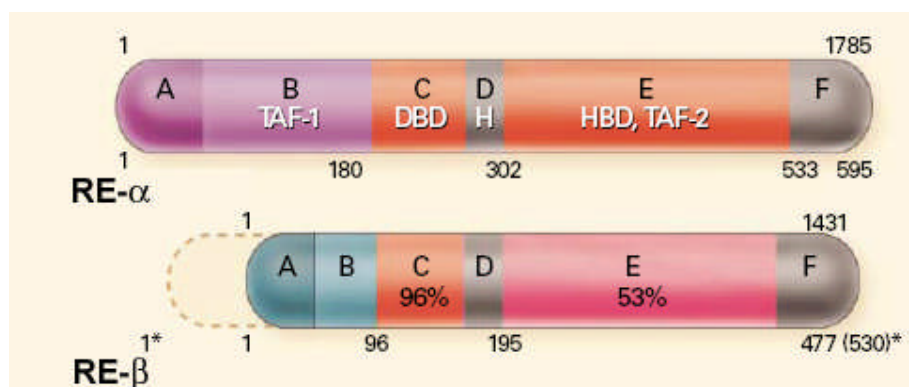


Figura 17. Estructura de RE- α y RE- β . Modificada de Mendelsohn y cols. (153).

Cuando el RE está en reposo, se encuentra unido a una serie de proteínas, denominadas chaperonas, que lo estabilizan enmascarando el sitio de unión al ADN (219). Cuando el estradiol, u otro agonista estrogénico, entra en el citoplasma se une al dominio de unión, desprendiéndose de las chaperonas, lo que produce un cambio conformacional, permitiendo que el complejo ligando-RE penetre en el núcleo y se una a un punto específico del ADN, el denominado elemento de respuesta estrogénica (ERE), reclutándose una serie de proteínas, denominadas coactivadores, que favorecen la expresión de genes específicos, y por ende la inducción de la síntesis proteica (Figura 18) (189,190).

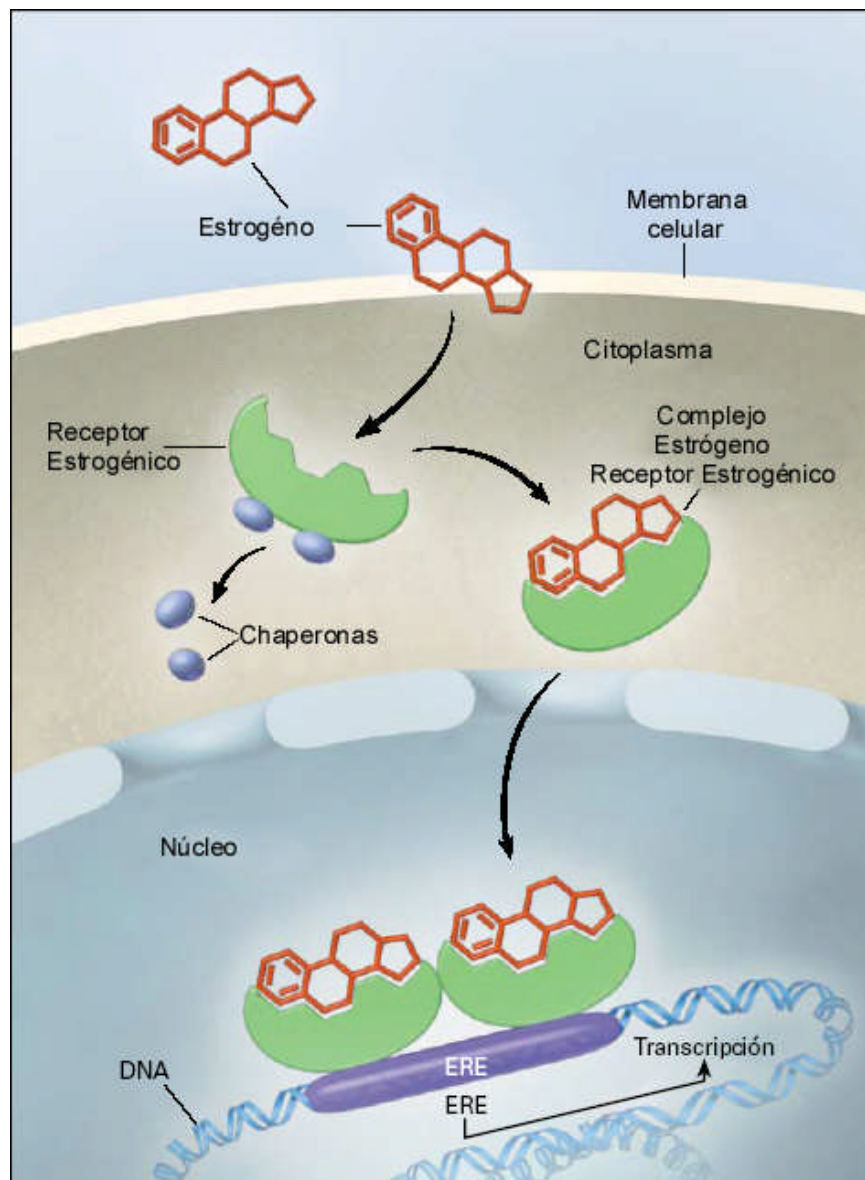


Figura 18. Mecanismo de acción estrogénico. Modificada de Gruber y cols. (94).

En el caso de que se fije al receptor un antagonista, no tiene lugar el cambio conformacional necesario para desencadenar la cascada de eventos que dan como resultado la inducción de la síntesis protéica. Además parece ser que los antagonistas facilitan la entrada de represores, en vez de coactivadores, produciendo al final la inhibición de la transcripción (86,190).

En el caso de los agonistas parciales, se van a unir con la misma afinidad a los receptores, pero el cambio conformacional que inducen no va a ser tan efectivo, o incluso, como en el caso de las isoflavonas, dependiendo del tipo de receptor al que se unan, pueden no inducir este cambio conformacional para desencadenar todo el proceso

(190). Por otro lado, no van a reclutar de manera tan efectiva a los coactivadores necesarios para que se inicie la transcripción (86,198).

2.4.1.1. Acción agonista parcial de las isoflavonas

El concepto de agonista parcial es importante, porque las isoflavonas se comportan de esta forma cuando se unen a receptores estrogénicos, lo que les confiere unas características diferenciales con los estrógenos sumamente interesantes. Esto ha inducido a algunos autores a incluir a las isoflavonas, desde un punto de vista farmacológico, dentro del grupo de los moduladores selectivos de RE (SERM).

Esta característica farmacológica como SERMs, puede ser explicada desde dos puntos de vista: afinidad y actividad intrínseca.

Desde el punto de vista de la afinidad por ambos tipos de receptores estrogénicos, se ha comprobado en estudios experimentales, con líneas celulares humanas, que mientras el 17- β -estradiol se fija con igual afinidad por ambos receptores (RE- α y RE- β), la genisteína lo hace con la misma afinidad por el RE- β , pero con una afinidad 30 veces menor por el RE- α (126,132)(Figura 19).

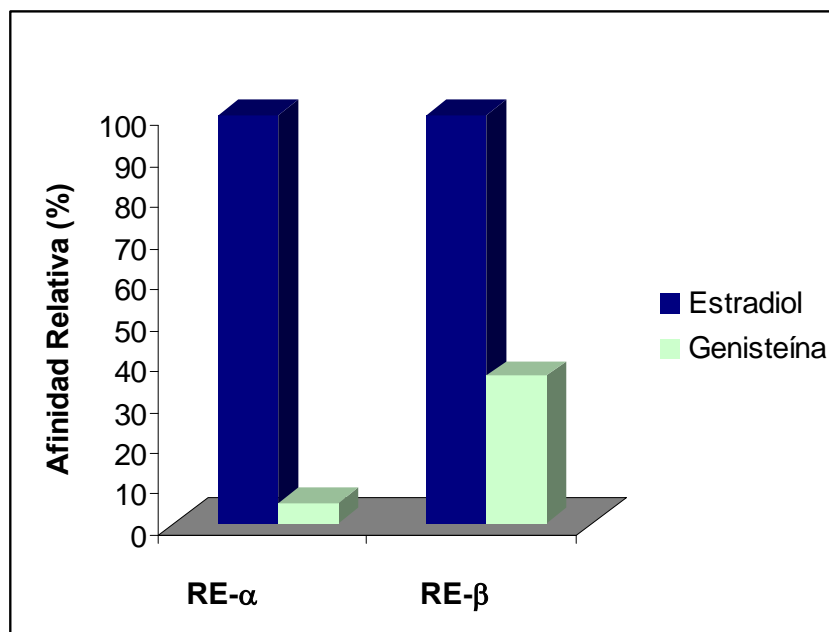


Figura 19. Afinidad Relativa del Estradiol y Genisteína por los receptores estrogénicos.
Adaptada de Kuiper y cols. (132).

Desde el punto de vista de actividad intrínseca las isoflavonas van a actuar de diferente forma según el tipo de receptor al que se unan. Esta diferente acción la van a ejercer a dos niveles:

- Cambio conformacional:
 - Cuando interactúan con el RE- α , las isoflavonas encajan perfectamente en la región de unión para estrógenos, pero ésta no induce un cambio conformacional adecuado para que se inicie todo el proceso de transcripción (24,190).
 - En cambio, cuando se une al RE- β , se va a producir un cambio conformacional suficiente para que se produzcan todos estos eventos, lo que se ha comprobado mediante estudios moleculares de cristalografía, en los que se ha visto que la disposición espacial que adopta el complejo genisteína-RE- β -reguladores transcripcionales es similar a la que adopta el RE- β al interactuar con el raloxifeno (24,190).
- Reclutamiento de coactivadores:
 - Otro hecho que podría explicar esta diferente actividad sobre ambos receptores es que, a niveles de saturación (10 μ M), la genisteína es menos efectiva en su capacidad de reclutar coactivadores para RE- α que para RE- β . Además, una vez reclutados, parece ser que estos coactivadores, como el Glucocorticoid Receptor Interacting Protein 1 (GRIP1), estabilizan de manera más eficaz el complejo genisteína-RE- β que el complejo genisteína-RE- α , lo que va a desembocar en una mayor actividad transcripcional sobre los RE- β (12,86).

Pero realmente su característica como agonista parcial se va a reflejar en su potencia estrogénica, la cual es sensiblemente menor que la del estradiol, como reflejan distintos estudios experimentales, en los que, por ejemplo, al medir la activación de la transcripción sobre RE- β , la inducida por los fitoestrógenos es cerca de la mitad de la producida por el estradiol (158), y la capacidad para reclutar coactivadores para este receptor es un 40% menor en el caso de los fitoestrógenos (198). Aún así, las concentraciones que se alcanzan en el organismo son lo suficientemente altas como para poder producir sus efectos biológicos.

2.4.1.2. Efectos derivados del mecanismo de acción estrogénico: Relación Dosis-Respuesta

Las actividades farmacológicas estrogénicas de los fitoestrógenos, como hemos comentado anteriormente, se deben fundamentalmente a su mecanismo de acción como agonistas parciales y por otra a su capacidad de actuar de forma preferente sobre los RE- β . Este subtipo de receptor se expresa de manera diferente a los RE- α en los tejidos diana y pueden, por tanto, mediar distintas acciones (94,133,214).

En relación con su actividad agonista parcial, hemos de destacar que su traducción clínica puede ser del máximo interés. En efecto, estos agentes no alcanzan el efecto maximal que se obtiene con los agonistas totales y en presencia de estos se pueden comportar como antagonistas. Por consiguiente cuando existe una disminución de los estrógenos endógenos, caso de la menopausia, los agonistas parciales se comportarían como agonistas, siendo eficaces en el alivio sintomatológico del climaterio. Por el contrario, en presencia de estrógenos endógenos elevados podrían comportarse como antagonistas. Es por este mecanismo por el que se postula su efecto anticancerígeno, junto con otras acciones extraestrogénicas, en tumores hormonodependientes.

Por otra parte, existen una serie de órganos considerados como dianas clásicas de los estrógenos relacionados con la función reproductiva, con un elevado número de RE- α , como son el útero, glándula mamaria y placenta, que responden ante el estímulo dando lugar a un aumento de la transcripción de determinados genes, que están implicados en la carcinogénesis en este tipo de tejidos. Es importante destacar que sobre este tipo de receptores los fitoestrógenos tienen una mínima afinidad y por ende no van a estimular, o la harían débilmente, las funciones de los órganos relacionados con la reproducción. En cambio, los RE- β presentan una distribución en distintos tejidos, como en sistema cardiovascular, hueso, sistema nervioso central (hipotálamo, cerebro, etc.), vagina, vejiga urinaria, cuya estimulación va a estar relacionada con la mejoría de la sintomatología climática (Figura 20) (132,181,214).

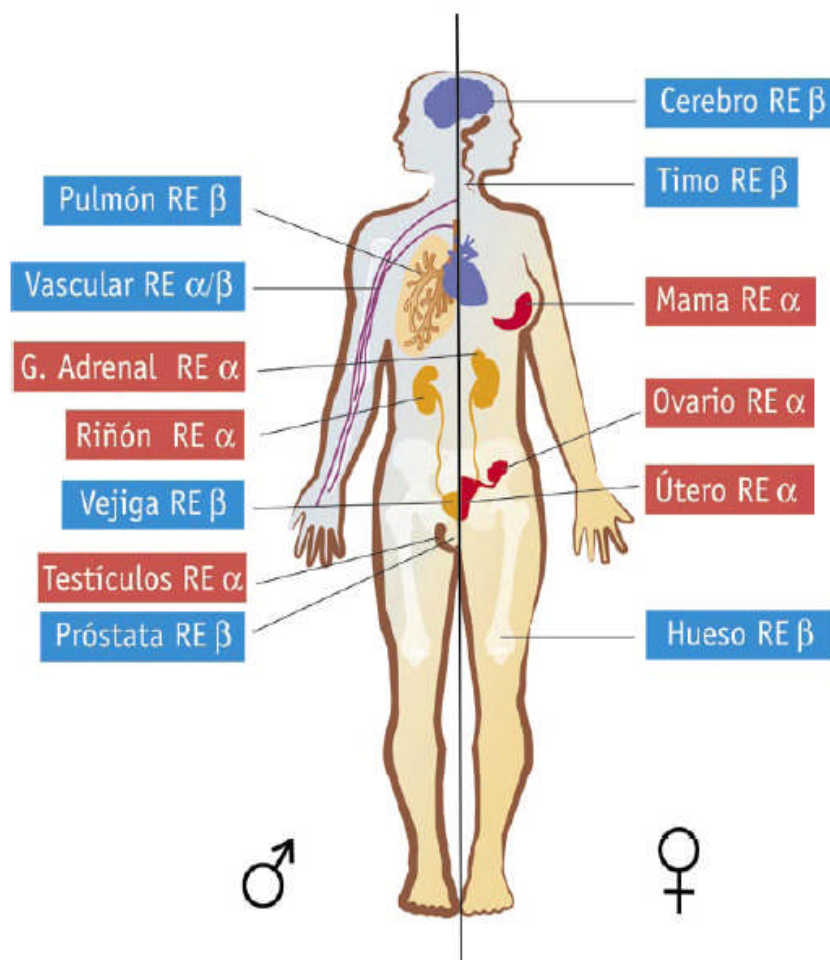


Figura 20. Distribución de los receptores estrogénicos.

Por consiguiente, al menos desde una perspectiva hipotética, podemos señalar que en la eficacia clínica de las isoflavonas intervienen por un lado su actividad agonista parcial y por otro su capacidad de actuar de forma preferente sobre receptores estrogénicos β .

Otra cuestión que se plantean los clínicos en relación con el empleo de isoflavonas es la relativa a sus características posológicas y formas de administración. El mercado de isoflavonas, como se ha referido con anterioridad, está formado por las EFP, que son medicamentos registrados y aprobados para su uso como tales por las Autoridades Farmacéuticas, y CN. Las EFP refieren en su composición las cantidades del extracto de soja, especificando los mg o el porcentaje del principio activo, en este caso isoflavonas. Además especifican la pureza en isoflavonas que aportan (99%, por ejemplo). Este sería el ejemplo ideal que permitiría contrastar claramente la cantidad de principio activo que contiene un producto y, por tanto, establecer comparaciones entre unos productos y otros. Por el contrario, encontramos productos, entre los CA, que únicamente especifican las cantidades del principio activo (isoflavonas, en este caso), pero no aclaran ni la cantidad de extracto, ni la pureza. Otras veces, se especifica un concentrado (soja/isoflavonas), pero no se aclara la cantidad de isoflavonas. En estas situaciones se

hace muy difícil valorar la cantidad real de principio activo que contienen algunos preparados. Una armonización conceptual, en este sentido, sería deseable para poder acabar con esta situación de incertidumbre (6).

En relación con la dosificación más adecuada hemos de señalar que existen pocos estudios dosis-respuesta con isoflavonas en humanos. Además, no es fácil extrapolar los estudios experimentales porque en el ser humano generalmente se requieren dosis más altas, y la extrapolación de los estudios *in vitro* no es enteramente posible. A pesar de esto, los estudios que han evaluado la relación dosis-respuesta de las isoflavonas desde el punto de vista clínico nos han permitido comprobar que los efectos estrogénicos de las mismas, fundamentalmente genisteína, se van a producir cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas de 50-800 ng/ml (nanogramos/mililitro), las cuales se corresponden con una ingesta diaria de isoflavonas superior a 40-50 mg (5,25,214). Estos datos coinciden con los observados mediante el análisis de los resultados de distintos estudios clínicos y considerando diferentes estudios epidemiológicos, habiéndose podido establecer que el rango de dosis recomendado de isoflavonas para el tratamiento de síntomas climatéricos, fundamentalmente sofocos, sería de 40-80 mg, siendo más eficaces las dosis de 80 mg/día (98,196). Asimismo, la experiencia clínica parece indicar que cuando no se obtienen efectos terapéuticos con dosis de 80 mg suele resultar poco eficaz incrementar la dosis de isoflavonas (8,10,36,75). Este hecho parece concordar con las características de agonista parcial, con el consabido efecto “techo”, de las isoflavonas, ya que el incremento de concentración no va a producir un mayor efecto fisiológico (66,176,177) (Figuras 21A y 21B).

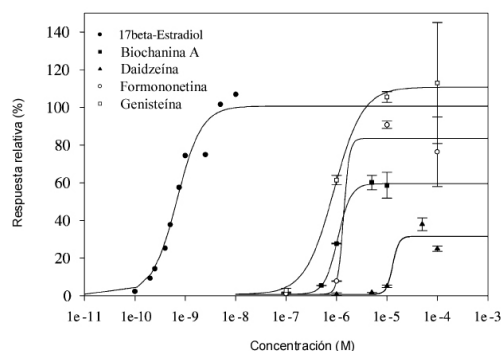
Desde nuestro punto de vista, a la luz de los hechos comentados en este trabajo, pensamos que la dosis recomendable para el tratamiento de la sintomatología climatérica se encuentra en el rango de 40-80 mg/día. Asimismo, consideramos que esta administración puede ser en toma única ya que los efectos de las isoflavonas, por actuar sobre la transcripción proteica, son a medio plazo y no agudos. En este sentido, es importante conocer que el inicio del efecto terapéutico se inicia entre las dos y las cuatro semanas, hecho que hay que advertir a la paciente para que no abandone el tratamiento por una supuesta falta de eficacia, y que tras la suspensión del tratamiento existe un periodo sin síntomas.

Otro hecho a favor de la toma única viene dado por las características farmacocinéticas y metabólicas de estos principios activos. La concentración máxima de isoflavonas en plasma se alcanza a las 6-8h de su administración y presentan una vida media plasmática de unas 12 h, hecho suficiente, al igual que sucede con otros medicamentos de vida media similar, para justificar su administración en una toma diaria. Asimismo, hemos de considerar que las isoflavonas sufren el ciclo enterohepático por lo que su estancia en el organismo es más prolongada. Además, a nivel plasmático, los estrógenos

son transportados por proteínas, sobre todo globulinas. Sin embargo, los fitoestrógenos poseen una menor afinidad por las proteínas del suero y, por lo tanto, la proporción de fármaco libre es mayor, estando una mayor cantidad de isoflavonas disponible para penetrar en la célula y ocupar el receptor del estrógeno. Este hecho juega un papel importante en el mecanismo de acción de los fitoestrógenos, puesto que las isoflavonas puede tener un mayor acceso a los receptores estrogénicos con respecto al 17- β -estradiol, debido a que la fracción libre circulante de las mismas es de un 50%, mientras que la de 17- β -estradiol es sólo del 3% (212).

Con los datos expuestos se puede concluir que, dadas las características farmacodinámicas de los extractos de isoflavonas, derivadas de su mecanismo de acción como agonistas parciales y su afinidad preferencial por RE- β , y por sus características farmacocinéticas, la pauta que nos permite obtener niveles plasmáticos suficientes para ejercer actividad sobre la sintomatología climatérica, se corresponde con un rango de dosis diaria de 40-80 mg de isoflavonas. Los resultados clínicos ponen de manifiesto que, con igual nivel de tolerabilidad, una dosis diaria única de 80 mg de isoflavonas es eficaz en un mayor porcentaje de mujeres que dosis inferiores, aunque existe un porcentaje de mujeres que también responden a la dosis de 40 mg/día. Finalmente, la administración en dosis única diaria, al igual que sucede con otros muchos medicamentos, facilita la cumplimentación por parte de la usuaria. Asimismo, basándonos en datos clínicos y resultados de ensayos experimentales, en los cuales se han utilizado concentraciones crecientes de isoflavonas, que muestran que éstas presentan una potencia de acción directamente proporcional a la dosis y que en el momento en que se produce una saturación, sus efectos farmacológicos, hecho coincidente con los resultados clínicos, no aumentan con la dosis (Figura 21A y 21B) (25): Todas estas observaciones nos permiten indicar que en la mayoría de casos, dosis superiores no van a mejorar las perspectivas clínicas del tratamiento.

(A)



(B)

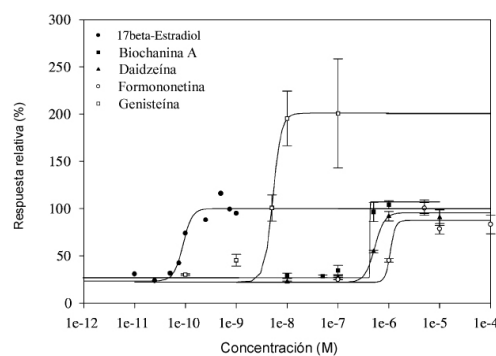


Figura 21. Curvas dosis–respuesta del 17- β -estradiol e isoflavonas sobre (A) RE- α y (B) RE- β . La respuesta relativa ha sido calculada con respecto a la respuesta producida por el 17- β -estradiol (100%). La concentración viene dada en mol/l. Adaptada de Beck y cols. (25).

2.4.2. Mecanismo de acción no estrogénico

Las isoflavonas, además de actuar en el receptor estrogénico, van a presentar otras acciones complementarias: acción antioxidante, captadora de radicales libres; acción inhibitoria de determinados enzimas que intervienen en diversos procesos celulares; acción antiinflamatoria a nivel endotelial; acción directa sobre la célula endotelial; inhibición de la angiogénesis; actuación sobre receptores hepáticos de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y sobre su síntesis enzimática; inhibición de la H^+/K^+ATP_{asa} gástrica; etc.

2.4.2.1. Inhibición de tirosinkinasas

La actividad de las tirosinkinasas es inhibida por la genisteína (169), vía interacción con el sitio de unión con el ATP. Esta familia de enzimas juega un papel fundamental en una serie de eventos relacionados entre otros con la división celular y la carcinogénesis: inhibición de la expresión de oncogenes (c-fos, c-jun) y modulación de la expresión de diversos factores de crecimiento y sus receptores como factor de crecimiento tumoral (TNF), factor de crecimiento endotelial (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento similar a la insulina (ILGF), factor de crecimiento tumoral (TGF), etc. Como resultado de la reducción del número de receptores inducido por las isoflavonas a través de la inhibición de las tirosinkinasas, se reduce la actividad de los factores de crecimiento correspondientes, con la consiguiente inhibición del crecimiento tumoral. Estos factores de crecimiento se encuentran también implicados en los procesos de angiogénesis (77), fundamentales en el desarrollo tumoral y la aparición de metástasis. Por otra parte, los inhibidores de la tirosinkinasa como la genisteína, antagonizan la contractilidad vascular en respuesta a un amplio rango de agentes contracturantes y reducen la resistencia en distintas arterias, con el consiguiente beneficio vascular. Esta actuación sobre el músculo liso vascular incluye la inhibición reversible del incremento del calcio (Ca^{2+}) intracelular y la regulación del efecto del Ca^{2+} en el aparato contráctil de las células de dicho músculo. Por otro lado, las tirosinkinasas actúan en los procesos de agregación plaquetaria y en el metabolismo osteoclástico (84), por lo que su inhibición por las isoflavonas se traduciría en efectos positivos sobre la trombogénesis y la osteoporosis menopáusica.

2.4.2.2. Acción sobre enzimas implicados en el ciclo celular

Las isoflavonas son capaces de actuar sobre otras enzimas implicadas en la división celular, como las topoisomerasas I y II, que intervienen en cambios topológicos en el ADN, y que son necesarias en la replicación del mismo. En este caso, las isoflavonas actúan sobre el complejo topoisomerasa-ADN induciendo la apoptosis o muerte celular

programada, tal y como se ha observado en líneas celulares de cáncer de mama y de colon (51,202).

Asimismo, presentan acción inhibidora sobre otras enzimas involucradas en el ciclo celular, como la quina ribosómica S-6, histidina-quina u ornitina-decarboxilasa (30,192).

2.4.2.3. Actividad antioxidante

Las isoflavonas, como parte del grupo de la familia de los flavonoides, presentan propiedades antioxidantes más o menos marcadas, dependientes, al menos en parte, de su interacción con las agrupaciones polares de los fosfolípidos de membrana.

La genisteína, es la isoflavona que ha demostrado presentar mayor actividad en este sentido, conjuntamente con el equol, los cuales ejercen su actividad antioxidante mediante la inhibición de la expresión de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH-oxidasa). Esta inhibición se traduce en un descenso en la producción de peroxinitrito a expensas del óxido nítrico (NO), incrementando la biodisponibilidad de este agente relajante de la musculatura lisa vascular (247). Además, el descenso en el radical peroxinitrito favorece una disminución en la oxidación de las LDL.

Esta actividad antioxidante se confirma con estudios como el de Yousef y cols.(258), quienes sugieren que la genisteína aumenta la actividad de distintas enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa y glutatión reductasa), no afectando la actividad de la glutatión transferasa. Dicha actividad antioxidante, evidenciada tanto *in vitro* como *in vivo*, produce una disminución de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, como consecuencia de lo cual cabe esperar, entre otros, beneficios sobre patologías producidas o agravadas por estrés oxidativo, como en la enfermedad de Alzheimer, (Zeng, y cols., 2004), efectos protectores de la pared vascular por disminución de los procesos de oxidación del LDL-colesterol, etc. (116,123,240,260).

2.5. Eficacia clínica de las isoflavonas

2.5.1. Eficacia sobre los sofocos asociados a la menopausia

La menopausia es un proceso natural en la vida de la mujer, en el que la deprivación estrogénica, resultado del cese de la función ovárica, desempeña un papel fundamental (33). Los principales trastornos encontrados durante la menopausia son los síntomas vasomotores (60-80%), conocidos generalmente con el nombre de sofocos, si bien se utilizan otras denominaciones como sofocaciones, acaloradas, sudoraciones, etc. Otros

síntomas frecuentes son los trastornos neuropsíquicos (insomnio, ansiedad, depresión, astenia), disminución de la libido, dispareunia, sequedad vaginal, etc (Tabla V) (99).

Tabla V. Sintomatología más frecuente asociada a la menopausia. Adaptado de NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms (3).

Síntomas	Premenopausia (%)	Menopausia	Postmenopausia	
			1-3 años	> 3 años
Sofocos	36	69	74	42
Sudoración	28	58	67	31
Mareos	14	33	41	25
Depresión	25	72	76	58
Nerviosismo	67	51	48	22
Irritabilidad	65	49	46	17
Sensación de tensión	44	40	3	25
Cefaleas	41	31	24	19
Insomnio	53	56	63	41

Estos síntomas deben ser tenidos en consideración, ya que son responsables de una incomodidad personal, profesional, familiar y social, produciendo en ocasiones una importante pérdida en la calidad de vida de la mujer (191). A más largo plazo, las complicaciones de la menopausia son, esencialmente, la aparición de enfermedades cardiovasculares (19) y osteoporosis (234).

Para el alivio de la sintomatología asociada a la menopausia, especialmente los sofocos, el uso de la THS sigue siendo el tratamiento de elección. Pero como consecuencia de los resultados de los estudios WHI y MWS, éste ha sufrido una serie de restricciones por parte de las autoridades sanitarias, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas seguras y eficaces, como las isoflavonas (173,180).

La intensidad y frecuencia de los síntomas de la menopausia, especialmente los sofocos, están descritos como menores en las mujeres asiáticas, especialmente las japonesas y las chinas, en comparación con las mujeres occidentales (140). Los distintos estudios epidemiológicos que se han realizado para estudiar estas diferencias han resuelto que el contenido en sustancias naturales estrogénicas (fitoestrógenos) de los alimentos que ingieren habitualmente en su dieta podría explicar estos fenómenos.

Estos hechos han motivado la puesta en marcha de numerosos estudios clínicos, los cuales han demostrado que dicha atenuación de los síntomas puede ser debida a la alimentación oriental, fundamentalmente en su elevado contenido en fitoestrógenos (40-

100 mg/día), con respecto a la dieta occidental (<10 mg/día). En los ensayos clínicos que se han realizado hasta la fecha se incluyen tanto intervenciones dietéticas, dietas ricas en soja o suplementadas con algún tipo de derivado, como extractos estandarizados de isoflavonas de soja. Por otra parte, el rango de dosis utilizado en todos estos estudios varía de 20 a 113 mg de isoflavonas totales

Son numerosos los ensayos realizados en mujeres postmenopáusicas utilizando como alternativa terapéutica preparados estandarizados de isoflavonas, habiéndose mostrado una reducción significativa en el número e intensidad de sofocos (reducciones entre 30-60%) (Tabla VI).

Tabla VI. Estudios clínicos controlados de Isoflavonas y sintomatología climatérica.

Autor y año	Población de estudio y duración	Tratamiento	Control	Objetivos primarios	Resultados
Murkies cols., 1995(162).	58 ♀ (30-70 años) con un numero de sofocos \geq 14 semanales 12 semanas	45 g harina de soja semanales.	45 g harina semanales (placebo)	Disminución del número e intensidad de sofocos	Disminución del número de sofocos mayor en el grupo de la soja.
Albertazzi cols., 1998 (8).	104 ♀ (45-62 años) con > 7 episodios diarios de sofocos 12 semanas	60 g polvo de soja (76 mg isoflavonas).	60 g caseína (placebo).	Disminución del número de sofocos.	Disminución del número de sofocos mayor en el grupo de la soja.
Dalais cols., 1998 (56).	52 ♀ (\approx 58 años) con FSH elevada y sofocos moderados/severos 12 semanas	45 g soja (52,64 \pm 8,68 mg isoflavonas). 45 g semillas de lino	45 g trigo (placebo).	Disminución del número de sofocos.	Disminución del número de sofocos mayor en el grupo de la soja.
Washburn cols., 1999(248).	51 ♀ (51 \pm 4 años) con \geq 1 episodios de sofocos diarios 6 semanas	20 g proteína de soja (34 mg isoflavonas) 2 veces al día.	20 g complejo de carbohidratos diarios	Disminución síntomas vasomotores	Disminución de los síntomas vasomotores en el grupo de la soja.
Upmalis cols., 2000(239).	177 ♀ (54.8 años) con \geq 5 episodios diarios de sofocos 12 semanas	50 mg isoflavonas.	Placebo	Disminución síntomas vasomotores	Mayor disminución de los síntomas vasomotores en el grupo de las isoflavonas..

Tabla VI. Estudios clínicos controlados de Isoflavonas y sintomatología climatérica.

Autor y año	Población de estudio y duración	Tratamiento	Control	Objetivos primarios	Resultados
Scambia y cols., 2000(205).	39 ♀ (≈ 53 años) con ≥ 5 episodios diarios de sofocos 6 semanas	400 mg extracto estandarizado de soja (50 mg isoflavonas)	Placebo	Disminución síntomas vasomotores	Mayor disminución de los síntomas vasomotores en el grupo de las isoflavonas.
Kotsopoulos y cols., 2000 (130).	94 ♀ (50-75 años) 12 meses de amenorrea y FSH elevada 12 semanas	Bebida de soja (118 mg isoflavonas)	Bebida de caseína (placebo)	Cuestionario validado para síntomas de menopausia	Disminución de sintomatología climatérica en el grupo de la soja mayor que en el placebo.
Knight y cols., 2001(127).	24 ♀ (≈ 55 años) con 6 meses de amenorrea y síntomas climatéricos 12 semanas	60 g bebida de soja (134.4 mg isoflavonas)	Bebida isocalórica basada en caseína (placebo)	Escala de Greene	Mayor disminución en la escala de Greene en el grupo de la soja.
Rosano y cols., 2001(196).	55 ♀ (47-61) postmenopáusicas 6 meses	1 cápsula diaria de 80 mg de isoflavonas		Reducción de intensidad y frecuencia de síntomas vasomotores	Reducción en mas del 86 % de las pacientes de la intensidad y frecuencia de los síntomas.
Han y cols., 2002(97).	80 ♀ (45-55 años) perimenopáusicas con 12 meses con síntomas climatéricos 16 semanas	3 capsulas de soja (33,3 mg isoflavonas) diarios (100 mg totales)	Placebo	Índice de Kupperman	Mayor disminución del índice de Kupperman en el grupo de soja.
Faure y cols., 2002(75).	75 ♀ (≈ 53 años) con menopausia natural o quirúrgica con ≥ 7 episodios de sofocos diarios. 16 semanas	2 cápsulas de soja (70 mg isoflavonas)	Placebo	Intensidad y frecuencia de sofocos	Mayor disminución en intensidad y frecuencia de sofocos en el grupo de la soja.
Petri y cols., 2004(188)	50 ♀ (≈ 53 años) amenorrea ≥1	1 cápsula de isoflavonas	Placebo	Índice de Kupperman	Mayor disminución

Tabla VI. Estudios clínicos controlados de Isoflavonas y sintomatología climatérica.

Autor y año	Población de estudio y duración	Tratamiento	Control	Objetivos primarios	Resultados
	año, FSH elevada y THS contraindicada 6 meses	(60 mg) al día			del Índice de Kupperman en el grupo de soja.
Hidalgo y cols., (2005) (104)	60 ♀ (> 40 años) amenorrea ≥1, no usuarias de THS.	80 mg isoflavonas	Placebo	Índice de Kupperman	Mayor disminución del Índice de Kupperman en el grupo de isoflavonas
Kaari y cols., 2006 (119)	90 ♀ Amenorrea ≥1,	120 mg isoflavonas	ECC	Índice de Kupperman	Reducción similar de la incidencia y severidad de los sofocos.
Nahas y cols., (2007) (167).	80 ♀ (≈ 50 años) amenorrea ≥1	100 mg isoflavonas de soja.	Placebo	Índice de Kupperman	Mayor disminución del Índice de Kupperman en el grupo de isoflavonas
Kahodiar y cols., (2008) (122).	190 mujeres	40 y 60 mg/d isoflavona rica en daizdeína. 12 semanas	Placebo	Disminución frecuencia	No diferencias significativas a las 8 semanas. Sí a las 12 semanas.
Ishiwata y cols., 2009 (112)	134 ♀ (40-59 años)	10 mg equol OC vs 10 mg TID vs placebo	Placebo	Síntomas menopausicos	Disminución de la sintomatología menopausica el el grupo del equol.
D'Anna y cols., (2009) (55).	389 mujeres	54 mg genisteína, placebo 2 años	Placebo	Disminución frecuencia	Reducción significativa de frecuencia

Murkies y cols.(162), realizaron un ensayo randomizado, doble-ciego, siguiendo normas de buena práctica clínica, donde se incluyeron 58 mujeres postmenopáusicas con al menos 12 meses de amenorrea, sofocos en número mayor de 14 por semana, que fueran

no fumadoras y que no hubieran tomado antibióticos o hubieran estado en tratamiento hormonal durante los tres meses anteriores al comienzo del ensayo. El estudio tuvo una duración de catorce semanas. En las dos primeras semanas las mujeres apuntaron el número de sofocos y la dieta diaria. Después, durante las doce semanas siguientes, añadieron a la dieta original 45 g diarios de harina de soja o harina de trigo, según la tabla de randomización (28 mujeres en el grupo de soja y 30 mujeres en el grupo de trigo) y continuaron registrando los sofocos. Los resultados demostraron una rápida e importante respuesta, respecto a los sofocos, en el grupo suplementado con soja. En este grupo, los sofocos disminuyeron de forma importante entre la semana 6 a la 12, con una reducción total de sofocos del 40%, mientras que en el grupo suplementado con harina de trigo la reducción fue del 25%. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos.

En un estudio con 145 mujeres en edad menopáusica, se compararon los efectos de una dieta rica en isoflavonas versus una dieta control, durante doce semanas, para valorar los efectos de las isoflavonas sobre los síntomas de la menopausia. En dicho estudio se concluye que las mujeres que consumieron una dieta rica en isoflavonas experimentaron una disminución en la intensidad y la frecuencia de los sofocos. Los estrógenos exógenos produjeron un rápido alivio de los síntomas de la menopausia, reduciendo el nivel de LH y FSH sérico, aumentando el de la globulina transportadora de hormonas sexuales sérica (SHBG), además de tener efectos positivos en la densidad del hueso y en el perfil lipídico. No se destacó ningún efecto secundario (31) (Figura 22).

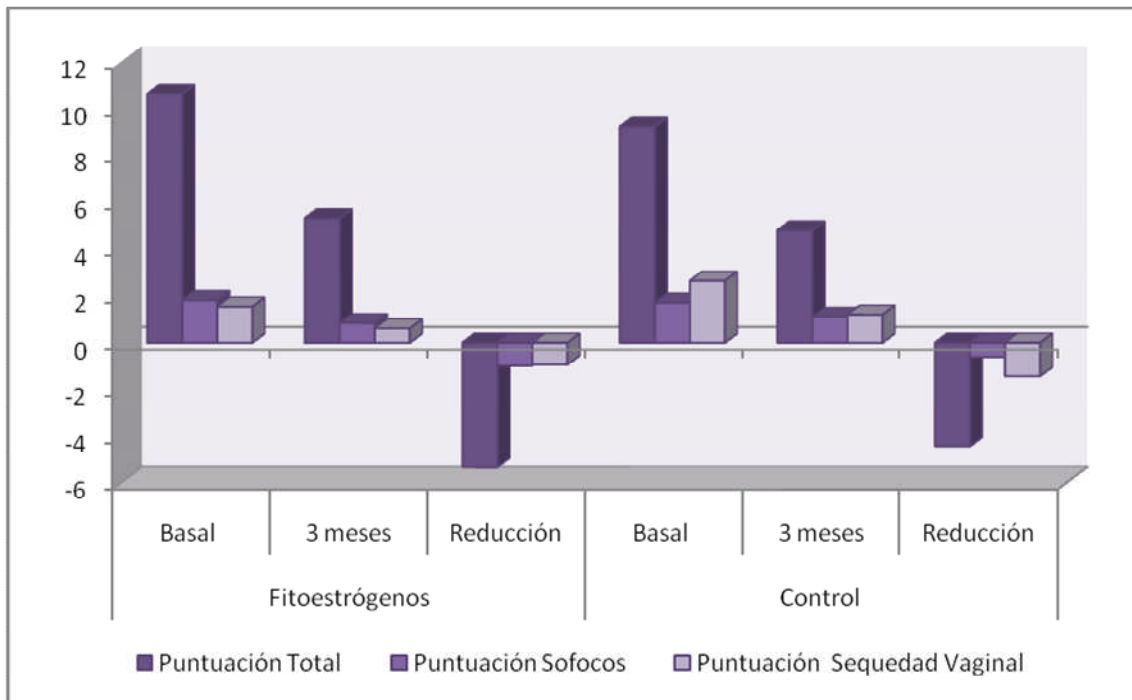


Figura 22. Comparación de los efectos de una dieta rica en isoflavonas vs una dieta control, durante doce semanas, para valorar los efectos de las isoflavonas sobre los síntomas de la menopausia. Adaptado de Brzezinski y cols. (31).

Albertazzi y cols (8), llevaron a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble-ciego, con 104 mujeres (con un rango de edad de 48-61 años) divididas en dos grupos. El grupo de intervención (51 mujeres) recibió diariamente 60 gramos (g) de un derivado de soja con un contenido de 40 g de proteína de soja total (76 mg de isoflavonas), mientras que el grupo placebo (53 mujeres) recibió diariamente 60 g de caseína. El estudio se desarrolló durante 12 semanas. Los autores evaluaron la reducción del número y frecuencia de sofocos durante el periodo que duró el estudio. Los resultados mostraron una reducción significativa del número de sofocos en el grupo de la soja del 26%, en la semana 3 ($p<0,001$), 33% en la semana 8 ($p<0,01$) y del 45 % en la semana 12 ($p<0,01$). La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, siendo los más comunes las molestias gastrointestinales (Figura 23).

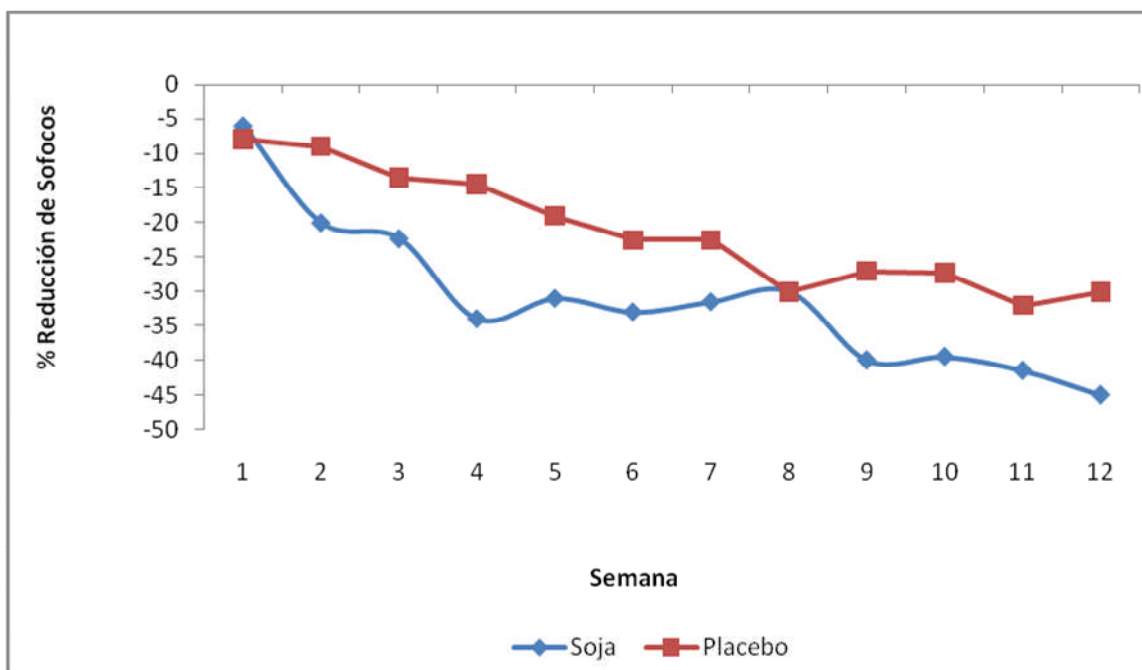


Figura 23. Disminución de los sofocos asociados a la menopausia de 76 mg de soja vs placebo.
Adaptado de Albertazzi y cols. (8).

El mismo grupo, (9), continuando con el estudio anterior, con el objetivo de valorar el efecto de un suplemento diario dietético, consistente en polvo aislado de proteína de soja, sobre los sofocos en mujeres postmenopáusicas, llevaron a cabo un ensayo doble-ciego, paralelo, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo, en 104 mujeres post-menopáusicas. Un total de 51 pacientes (edad entre 48-61 años) tomaron 60 g diarios de proteína aislada de soja (76 mg de Isoflavonas) y 53 pacientes (edad entre 45-62 años) tomaron 60 g diarios de placebo. El ensayo tuvo una duración de doce semanas. El estudio demostró que la adición de 60 g de proteína aislada de soja diariamente a mujeres climáticas, disminuía marcadamente los sofocos moderados o severos. Los efectos adversos fueron similares tanto para el grupo de soja como para el grupo placebo.

Dalais y cols. (56), con el objetivo de corroborar la hipótesis de que el elevado consumo de fitoestrógenos tiene un impacto positivo en la sintomatología climática, pusieron en marcha un ensayo doble-ciego, aleatorizado, de 12 semanas de duración, con tres intervenciones dietéticas en 52 mujeres postmenopáusicas (≈ 58 años de edad) con FSH elevada y sofocos moderados/severos. Éstos se dividieron en tres grupos; grupo de soja, al que se le administró 45 g soja ($52,64 \pm 8,68$ mg isoflavonas); grupo de lino, que recibieron 45 g semillas de lino (el contenido en isoflavonas no fue determinado); grupo placebo, quienes recibieron 45 g de trigo. Se determinaron la excreción urinaria de fitoestrógenos, el número y frecuencia de sofocos diarios, la sequedad vaginal y el contenido mineral óseo. Los resultados del estudio reflejaron una disminución del

número de sofocos en el grupo de la soja, frente al grupo de lino y placebo, así como una mejora en la sequedad vaginal y un leve incremento de la densidad mineral ósea, con una incidencia de efectos secundarios similar en todos los grupos.

Scambia y cols. (206), realizaron un estudio doble-ciego, randomizado, con una población de 39 mujeres menopáusicas que consumieron un extracto de soja, 400 mg de extracto estandarizado de soja con un contenido de 50 mg de isoflavonas para un tamaño muestral (n) de 20, frente a placebo (n=19), durante 12 semanas. La evaluación de la sintomatología climatérica (sofocos) se realizó mediante la aplicación de la escala de Greene. En la figura siguiente se ilustra, hasta la sexta semana del estudio, la tendencia de los sofocos en ambos grupos. Al inicio del tratamiento, el número medio de sofocos fue de $27 \pm 5,5$ y $33 \pm 5,1$, para el grupo placebo y el de soja, respectivamente. Después de la primera semana, las mujeres que consumieron el extracto de soja mostraron una reducción significativa ($p < 0,01$) en el número medio de sofocos, concluyéndose en este estudio que la soja es una terapia eficaz y segura en el alivio de los sofocos asociados a la menopausia (Figura 24).

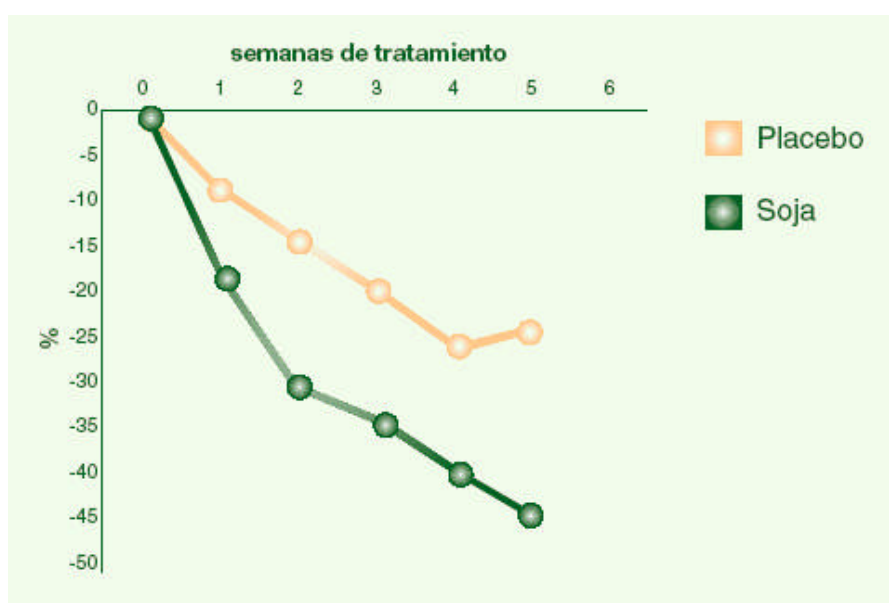


Figura 24. Reducción de sofocos por consumo de soja o placebo. Adaptada de Scambia y cols. (206).

En el estudio doble-ciego, multicéntrico y randomizado, realizado por el grupo de Upmalis y cols. (239), con un total de 177 mujeres postmenopáusicas de 55 años de edad media, que recibieron un extracto estandarizado de soja (50 mg de isoflavonas, genisteína y daidzeína) frente a placebo, se observó una reducción significativa, no sólo de la frecuencia, sino también de la severidad de los sofocos. Además del efecto de los fitoestrógenos sobre la frecuencia e intensidad de los sofocos, también se ha observado

una reducción en otros síntomas del climaterio (insomnio, nerviosismo, etc.), que podría ser consecuencia de la disminución del número de sofocos.

Harding y cols. (98), para evaluar la influencia de los fitoestrógenos en la sintomatología menopáusica, reclutaron 27 mujeres menopáusicas, entre 43 y 65 años, de las cuales 20 terminaron un ensayo cruzado doble-ciego, consistente en la administración de 80 mg de isoflavonas en forma de proteína de soja versus placebo, diariamente durante 2 meses. Las concentraciones séricas y en orina de isoflavonas (genisteína y daidzeína y equol) aumentaron notablemente en el grupo de soja comparado con el placebo. El estudio demostró que hubo una disminución importante ($p < 0,03$) de la frecuencia de sofocos en el grupo de dieta suplementada con isoflavonas.

En 2005, Hidalgo y cols. (105), evaluaron la eficacia de un extracto de trébol rojo en la sintomatología climaterica, en un ensayo doble ciego, cruzado, aleatorizado controlado con placebo. En este estudio se incluyeron 60 mujeres postmenopáusicas, mayores de 40 años, no usuarias de THS, con una puntuación mínima en el índice de Blatt-Kupperman mayor de 15. Se excluyeron mujeres que estaban recibiendo algún tipo de tratamiento con isoflavonas. Las mujeres se aleatorizaron en dos grupos: grupo de tratamiento que recibieron 80 mg de isoflavonas de trébol rojo y grupo de placebo. El seguimiento se realizó durante 90 días, tras los cuales, y después de un periodo de lavado de 7 días, se intercambiaron los grupos durante otros 90 días. Los resultados indican una reducción significativa de la puntuación del índice de Blatt-Kupperman en el grupo de tratamiento de $27,2 \pm 7,7$ a $5,9 \pm 3,9$ ($p < 0,05$) frente al grupo placebo. Después del tratamiento, el 15% de las mujeres que tomaban trébol rojo informaron sofocos en comparación con el 98,1% de las mujeres que tomaban placebo; los valores para los sudores nocturnos fueron 30,2% y 92,5% para el trébol rojo y el placebo, respectivamente. Por otro lado, también se produjo un efecto positivo a nivel vaginal, expresado como un efecto positivo en los parámetros de citología vaginal como el índice cariopictórico (105). Los autores concluyen que, comparado con placebo, el extracto de trébol rojo disminuye significativamente los síntomas menopáusicos, con un efecto positivo a nivel vaginal.

Kaari y cols. (2006), evaluaron la eficacia de las isoflavonas en los síntomas del síndrome climaterico (Índice de Kupperman), pH vaginal y citología vaginal (Índice de maduración vaginal) así como la seguridad endometrial. Para ello realizaron un estudio monocéntrico, de 6 meses de duración, doble ciego, controlado frente a un tratamiento con estrógenos equinos conjugados. Para ello reclutaron 90 mujeres postmenopáusicas que recibieron un suplemento con 120 mg de isoflavonas/día ($n=40$) ó 1 cápsula de 0,625 de estrógenos conjugados equinos (EEC) ($n=40$). Los resultados indican un descenso de la intensidad de la sintomatología climaterica similar en ambos grupos de tratamiento (Figura 25). En este sentido, en ambos grupos se produjo una reducción significativa de la intensidad y frecuencia de los sofocos a partir del primer mes (Figura 26) (119).

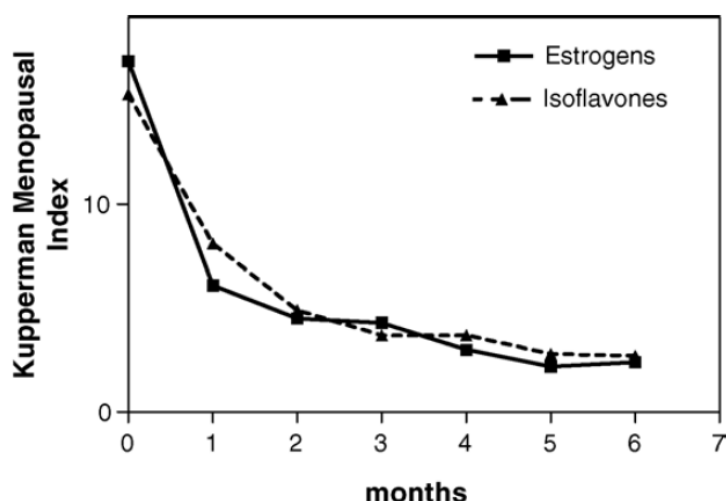


Figura 25. Influencia del tratamiento con ECC o 120 mg de isoflavonas en la puntuación del Índice de Kuppeman. Adaptado de Kaari y cols. (119).

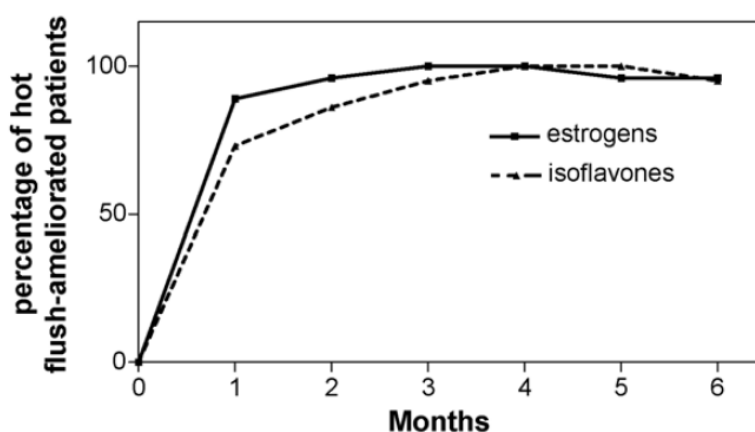


Figura 26. Porcentaje de mujeres que reportaron una mejora en la frecuencia e intensidad de sofocos. Adaptado de Kaari y cols. (119).

Con respecto a la seguridad a nivel endometrial no se produjeron cambios significativos en el grosor endometrial en el grupo de las isoflavonas (media basal, 3.2 milímetros (mm); tras 6 meses, 3.0 mm). En cambio en el grupo de EEC se presentó una mayor frecuencia de endometrios proliferativos comparado con el grupo de las isoflavonas ($p < 0.01$).

Recientemente, D'Anna y cols. (2009), evaluaron la eficacia de 54 mg diarios de genisteína frente a placebo en 389 mujeres postmenopáusicas. Los autores encuentran una del 54% de los sofocos tras año de tratamiento. Por otro lado los los autores indican que el efecto se mantenía a los dos años de evaluación, indicando un efecto mantenido temporal (55).

Con respecto al nivel de evidencia de la eficacia de las isoflavonas, en los últimos años han aparecido varios meta-análisis (108,173) que nos hacen replantear el nivel de evidencia existente. Los meta-análisis son el elemento más importante de la MBE. Mediante complejos procesos matemáticos es posible multiplicar la potencia de los estudios, al coordinar cada uno de ellos. De este modo, un meta-análisis va más allá de la mera revisión de cada uno de los ensayos clínicos por separado, y su contribución a la clarificación de diversos aspectos clínicos que pueden resultar dudosos o conflictivos es trascendental. La aparición de dos meta-análisis, coincidentes en el hecho de señalar la eficacia de las isoflavonas de soja en el alivio de los sofocos, nos permite asegurar ya con total certeza este hecho, con un nivel "A" de evidencia y recomendación.

En el meta-análisis de Nelson y cols. (173), se hace una revisión profunda de las terapias no hormonales como distintas alternativas a la THS en el tratamiento de los sofocos. Con respecto a las isoflavonas, hace una primera diferencia entre el origen de las mismas, soja o trébol rojo, indicando que en el caso de los estudios que evaluaban la eficacia de las isoflavonas en los sofocos, se obtenían diferencias estadísticamente significativas.

En este sentido, parece ser mucho más interesante el meta-análisis de Howes y cols. (108), en el que los autores realizan una revisión sistemática de la efectividad de las isoflavonas en el tratamiento de los sofocos asociados a la menopausia. En este estudio los autores concluyen que existe significación estadística de la eficacia de la soja en el tratamiento de los sofocos (Figura 27). Además, parece ser que existe una relación lineal entre el número de sofocos y la efectividad de las isoflavonas y una relación dosis respuesta, lo que nos replantea la dosis estándar recomendada, habiendo encontrado mayores tasas de efectividad en los estudios que utilizaban dosis de 80 mg, y por encima de la cual no se obtenían mayores beneficios (Figura 28).

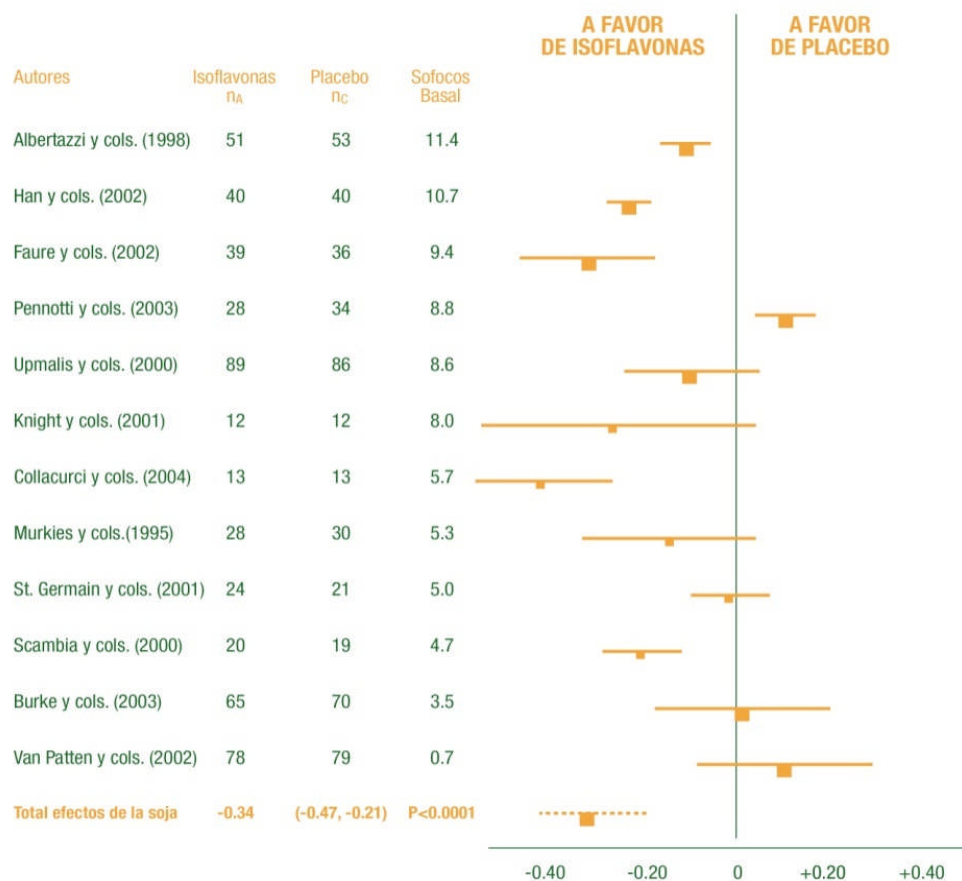


Figura 27. Gráfico en árbol de los estudios incluidos en el meta-análisis. nA: nº pacientes del grupo en tratamiento. nC: nº pacientes del grupo de control. Adaptado de Howes y cols. (108).

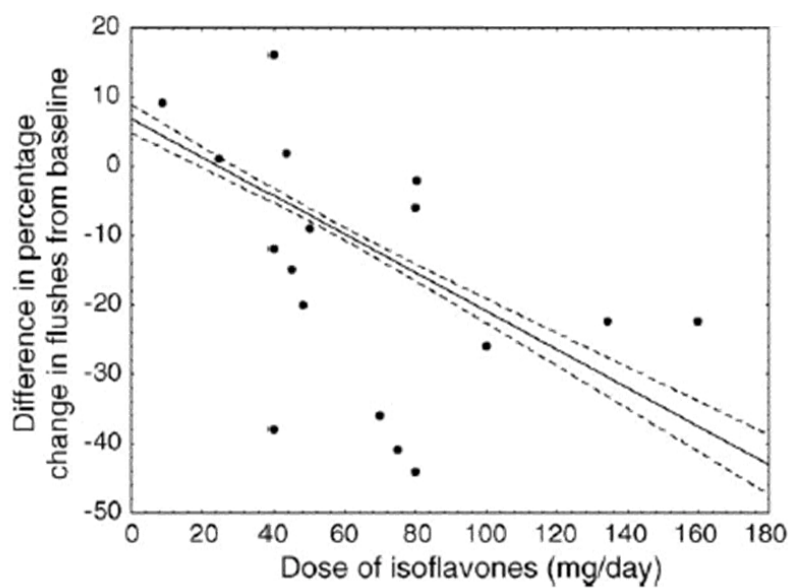


Figura 28. Relación dosis – respuesta de las isoflavonas en el alivio de los sofocos asociados a la menopausia. Adaptado de Howes y cols. (108).

Por último, hay que hacer una breve referencia a una revisión publicada por Williamson-Hughes y cols. (251), en la que señalan que en los ensayos clínicos en los que se empleó una cantidad menor de 15 mg/día de genisteína (independientemente de la cantidad total de isoflavonas de soja) no se encontró eficacia clínica alguna. Por el contrario, en todos aquellos en los que esta cantidad fue superada, sí se evidenció alivio de la sintomatología climatérica. Los autores concluyen, por tanto, que lo importante es la cantidad de genisteína, más que la dosis total de isoflavonas, y que la dosis mínima eficaz referida a esta isoflavona es de 15 mg al día (Figura 29). Esta observación resulta muy interesante, pero conviene recordar que se trata de una revisión y no de un meta-análisis.

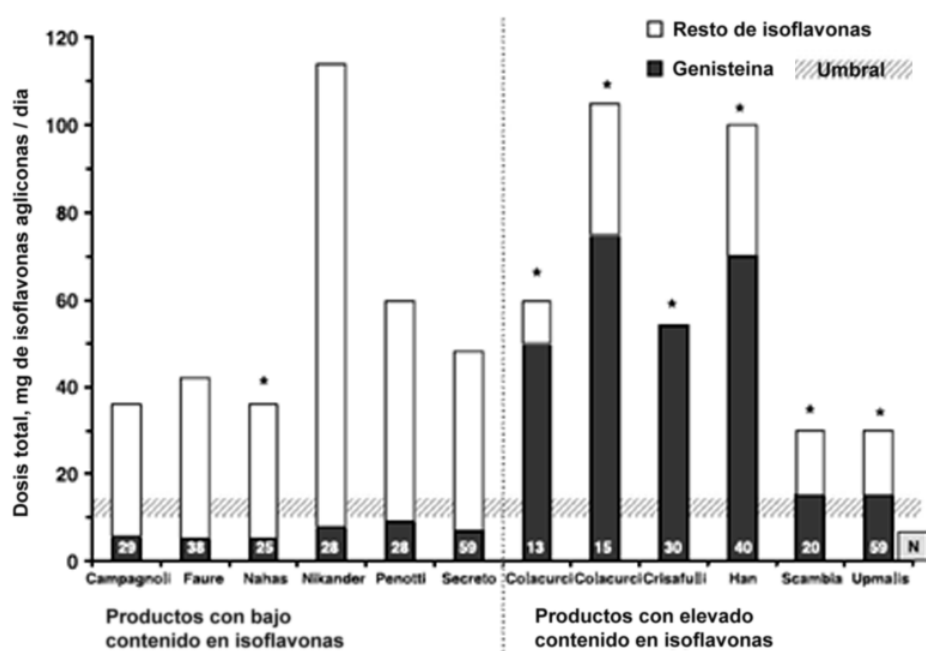


Figura 29. Relación entre el contenido de genisteína y la eficacia de los preparados con isoflavonas. Adaptado de Williamson-Hughes y cols. (251)

Por otro lado, es interesante señalar que en otros ensayos clínicos no se encuentran mejorías significativas con respecto al placebo. Sin embargo, conviene comentar que estos últimos trabajos son precisamente aquellos que emplean menores dosis de isoflavonas, durante períodos más cortos de tiempo, y en ocasiones el tratamiento es concomitante con tamoxifeno (SERM con alta afinidad para el RE, al cual bloquea, impidiendo la acción de los estrógenos, motivo por el cual algunos autores se refieren a este fármaco como “antiestrógeno”).

Los fitoestrógenos, y concretamente las isoflavonas, han demostrado tener un efecto fisiológico en humanos. La evidencia ha demostrado que estos compuestos tienen una actividad biológica indiscutible, y los estudios clínicos comentados anteriormente han proporcionado datos convincentes del beneficio potencial en la menopausia. Aunque no

se ha establecido una dosis exacta, la ingesta diaria de 40 mg hasta 80 mg/día de isoflavonas consigue los efectos biológicos deseados en humanos. Para conseguir la dosis diaria recomendada de isoflavonas, se necesitarían consumir grandes cantidades de soja, alimento no arraigado en la civilización occidental por su característico sabor, por lo que la administración de isoflavonas en forma farmacéutica, permitiría obtener los beneficios demostrados de la soja a las personas no acostumbradas a ese tipo de alimentos.

2.6. Eficacia sobre otros aspectos del síndrome climatérico

Ya se ha comentado previamente que, el mecanismo de acción de las isoflavonas no sólo podemos centrarlo en su acción estrogénica, que es lo que caracteriza a los fitoestrógenos, sino que van a tener una serie de propiedades complementarias a la del resto de fitoestrógenos (Tabla VII). Esto es lo que convierte a las isoflavonas en los fitoestrógenos más interesantes desde el punto de vista biológico, además de ser los más abundantes en la naturaleza.

Tabla VII. Mecanismo de acción no estrogénico	
Actividad antioxidante	
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución radicales libres, inhiben SOD, liberación NO (145). 	
Inhibición enzimática	
<ul style="list-style-type: none"> • Tirosínquinasa (185,233). • Topoisomerasa I y II (195). 	
Otras acciones	
<ul style="list-style-type: none"> • Óxido nítrico(170): Activan NOS - ↑NO – Vasodilatación • Inhibición Tromboxano A₂ (Antiagregante plaquetario)(151,259). 	
SOD: superóxido dismutasa; NOS: del ingles "Nitric oxide synthase"; NO: óxido nítrico.	

Podemos señalar como mecanismos de acción de las isoflavonas, cuando menos los siguientes:

1. Acción sobre el receptor estrogénico.
2. Acción antioxidante, captadora de radicales libres.
3. Acción inhibitoria de determinadas enzimas que intervienen en la replicación celular.

2.6.1. Protección cardiovascular

Este mecanismo de acción múltiple (Figura 30), va a llevar asociados una serie de beneficios adicionales sobre diversas áreas de la salud, como en el riesgo de enfermedad cardiovascular, la cual constituye la principal causa de muerte en la mujer posmenopáusica.(90,114) Así, al comparar los niveles de mortalidad por enfermedad coronaria entre las poblaciones de Japón y EE.UU. se objetiva una mortalidad ocho veces menor en las mujeres orientales (136). La posible implicación de la dieta en este hecho y en especial las diferencias en cuanto a la ingesta de soja, es un aspecto comprobado desde hace varias décadas.

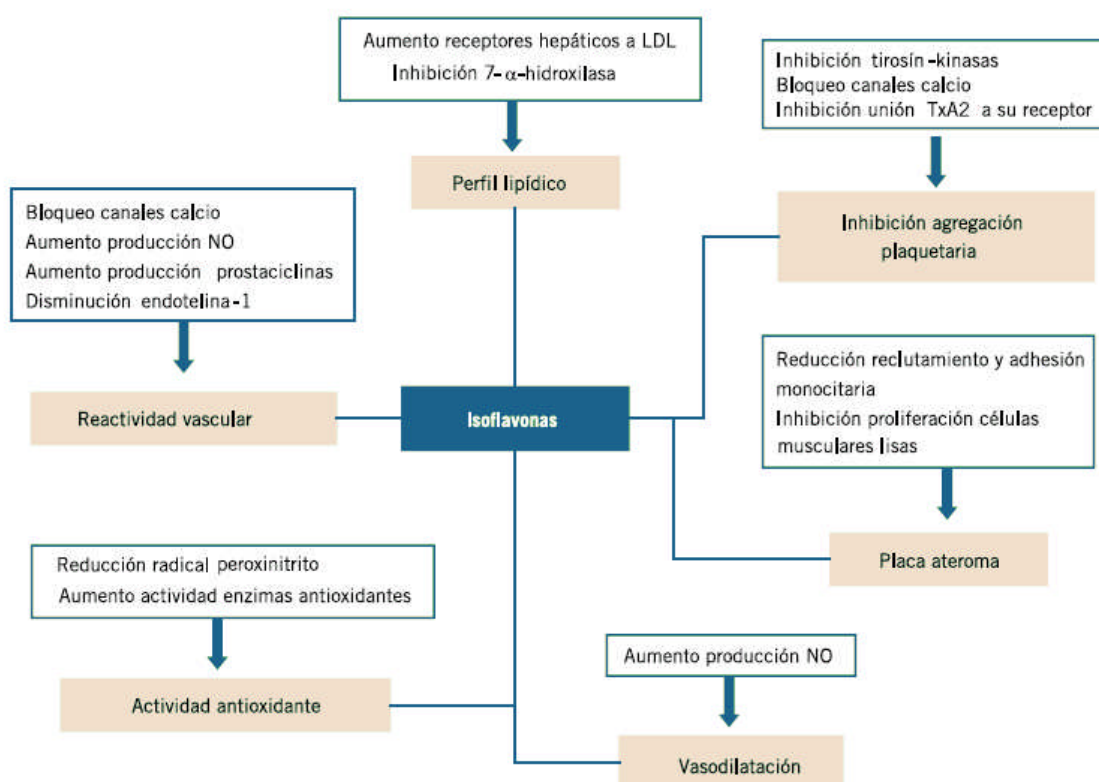


Figura 30. Mecanismo de acción en la protección cardiovascular de las isoflavonas.

En relación con los estudios epidemiológicos, la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares entre las poblaciones asiáticas que consumen importantes cantidades de fitoestrógenos sugiere una acción protectora de éstos (18,121). Dentro de los análisis epidemiológicos que analizan la relación entre enfermedad cardiovascular y consumo de soja, es especialmente importante el estudio Framingham, llevado a cabo en EE.UU. con casi 1.000 mujeres, que mostró una correlación positiva entre el consumo de fitoestrógenos y un menor riesgo cardiovascular (57).

Varios son los posibles aspectos protectores a considerar en el ámbito cardiovascular (15):

- Las modificaciones del perfil lipídico.
- Su acción sobre la función endotelial.
- Su actividad antioxidante

Esta importante acción cardioprotectora atribuida a la soja, ha sido el punto de partida de muchos ensayos clínicos y revisiones (Tabla VIII), que han buscado confirmar su beneficio. Hoy se sabe que las isoflavonas actúan modificando favorablemente el riesgo cardiovascular a nivel del perfil lipídico de su actividad antioxidante y de su efecto directo a nivel vascular.

Tabla VIII. Estudios que evalúan la efectividad de las isoflavonas en la protección cardiovascular.				
Autores y año	Tipo estudio	Nº mujeres	Duración	Características estudio
Anderson y cols., (1995) (13).	Meta-análisis	-	-	Eficacia
Potter y cols., (1998) (193).	Intervencional	66 postmenopáusicas	24 semanas	Eficacia
Washburn y cols.,(2000) (248).	Propectivo, doble ciego, aleatorizado	51 perimenopáusicas	6 semanas	Eficacia y tolerancia
Zhan & Ho (2005) (262).	Meta-analisis	>1000	4-16 Semanas	Eficacia
Taku K y cols., (2007) (227).	Meta-analisis	>1000	4-34 semanas	Eficacia

Así, diversos estudios, como el meta-análisis publicado por Anderson (13), de 38 estudios clínicos controlados, muestran que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soja, produce una reducción media del colesterol total del 9, 3% y del 12, 9% en el colesterol LDL. En pacientes hipercolesterolémicas, el efecto es más notable, reduciendo el colesterol total en un 20%. Entre los posibles mecanismos sobre los cuales la proteína de soja ejerce su acción hipolipemiente, está la disminución en la absorción del colesterol, el incremento de su excreción y la sobrerregulación que ésta ejerce sobre los receptores LDL. A raíz de este estudio, la Food and Drug Administration americana (FDA) hizo público un documento donde autorizaba que en las etiquetas de *“los alimentos a base de soja pusiera que la proteína de soja en una dieta equilibrada ayudaba a prevenir la enfermedad cardiovascular”*.

Zhuo y cols., en 2004, publicaron un interesante meta-análisis, seleccionando ocho ensayos clínicos, en el cual más que investigar la disminución del colesterol LDL, se centró en averiguar si el efecto era exclusivo de la proteína de soja o de sus isoflavonas. Los resultados evidenciaron que las isoflavonas tienen un efecto sobre el colesterol LDL, en el sentido de disminuirlo, independientemente de la proteína de soja (265).

Por otro lado, a través del meta-análisis de Zhan, año 2005, que analizaba la proteína de soja con isoflavonas, "se vio una disminución significativa de los niveles de colesterol LDL". Los autores encontraron que las isoflavonas producen una disminución significativa del colesterol total de 0.22 mmol/l (3.77 %), del LDL colesterol de 0.04 mmol/l (5.25 %) y de 0.10 mmol/l (7.27 %) para los triglicéridos (TG). Con estos resultados los autores de este meta-análisis concluyen que las isoflavonas de soja reducen significativamente los niveles de colesterol LDL y que esta reducción es mayor en paciente hipercolesterolémicos, no afectando significativamente a los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ni a los niveles de TG (261).

Taku y cols, en un meta-análisis publicado en 2007, evalúan 11 estudios confirman los resultados del meta-análisis de Zhan, mejorando significativamente el perfil lipídico de los pacientes hipercolesterolémicos (227).

Por último, en lo que respecta a los diversos marcadores bioquímicos de la función endotelial, son numerosos los ensayos clínicos publicados recientemente y aunque no disponemos de ningún meta-análisis, como resumen de todos ellos podemos señalar que la proteína de soja y las isoflavonas, de manera conjunta y por separado, mejoran los marcadores de bienestar endotelial (aumento de la producción de NO y prostaciclina, disminución de la síntesis de adhesina y de la proteína C reactiva, etc) (45), y que estas acciones parecen más evidentes en los pacientes con alteración previa de la función endotelial y que la genisteína es la isoflavona más eficaz en la mejoría de los marcadores endoteliales (196).

2.6.2. Isoflavonas y osteoporosis

La osteoporosis, y su más temida complicación, la fractura, son una consecuencia relacionada directamente con la hipoestrogenemia característica de la menopausia. Los estrógenos son hormonas fundamentales en el metabolismo óseo, interviniendo tanto en la consecución de un buen pico de masa ósea, como en su mantenimiento a lo largo de la vida fértil de la mujer. Con la llegada de la menopausia y la disminución brusca de los estrógenos, se produce un desequilibrio metabólico en el hueso, con un gran aumento del número de unidades de remodelado óseo que se activan, en las cuales además hay un desequilibrio claro a favor de la actividad osteoclástica. Fruto de estos hechos es la pérdida rápida de masa ósea que acontece en la gran mayoría de las mujeres que

abandonan su edad fértil, y que puede suponer hasta el 30% de ésta durante los cinco primeros años tras la menopausia.

De la situación inicial en la que la mujer afronte la menopausia, desde el punto de vista de su densidad mineral ósea, dependerá que llegue a la osteoporosis e incluso a la fractura. Aquellas mujeres que llegan a la menopausia con una buena cantidad de masa ósea, aunque pierdan parte de ella de manera rápida en los primeros años de amenorrea, probablemente no llegarán nunca a una situación patológica. Por el contrario, si la situación es inicialmente pobre en lo que respecta a la cantidad de tejido óseo, pequeñas pérdidas conducirán a la mujer hacia la osteopenia y posteriormente hacia la osteoporosis.

De igual manera, nuestra conducta en los primeros años tras la menopausia puede marcar el futuro óseo de la mujer. Aunque ésta llegue al momento del cese de las reglas con una masa ósea relativamente pobre, si nuestra actuación es capaz de frenar la pérdida rápida de hueso que acontece en los cinco primeros años de menopausia, mantendremos la densidad mineral ósea dentro de unos márgenes aceptables, y evitaremos la llegada a la osteoporosis y las temidas fracturas. Posiblemente esta actitud preventiva pueda llevarse a cabo mediante medidas sencillas: aumento del ejercicio, eliminación de hábitos tóxicos, un aporte suficiente de calcio y vitamina D y probablemente el uso de isoflavonas, como comentaremos más adelante.

En el ámbito mundial, entre un 30 y un 40% de las mujeres padecen en algún momento de su vida una fractura causada por la osteoporosis. Se estima que se producirá un incremento mundial en el número de fracturas, especialmente la cadera, que pasará de un millón/año en 1990 a 6,3 millones en 2050. Con esta previsión se plantea un problema de envergadura social importante, que supone una auténtica epidemia. De hecho, a la osteoporosis se la conoce como la “epidemia silenciosa”.

Las mujeres menopáusicas son mucho más susceptibles que los hombres para padecer osteoporosis (hay diez mujeres osteoporóticas por cada varón afecto de esta patología), siendo la etiología más común, dentro del género femenino, una deficiencia hormonal ovárica (osteoporosis tipo I o postmenopáusica) (95,243).

Revisando las bases de datos médicas, buscando ensayos clínicos sobre isoflavonas y su efecto sobre la densidad mineral ósea en las mujeres menopáusicas, se han encontrado un total de 91, descartando aquellos que se han efectuado en animales, y recogiendo únicamente los practicados en humanos. En esta pléyade de artículos encontramos unas enormes diferencias, tanto en lo que respecta al tipo de isoflavonas, a su dosificación, a la duración de los tratamientos, al número de pacientes reclutadas, etc.. Realmente se entremezclan artículos de gran calidad con otros de menor rigor científico. Y por otro lado, tampoco hay homogeneidad en lo que respecta a los resultados. Si bien muchos, la

mayoría, encuentran eficacia en el mantenimiento de la densidad mineral ósea con la administración de isoflavonas, algunos no hayan diferencia con respecto al placebo.

Para arrojar un poco de luz a este aspecto en los últimos años se han realizado distintos meta-análisis donde se evaluaba el papel de las isoflavonas de soja en la salud ósea .

El primero, realizado en 2008 por el grupo de Ma y cols. (141), con el objetivo de analizar los efectos de la administración de isoflavonas sobre la resorción ósea y la formación de hueso, analizó el efecto de las isoflavonas sobre los marcadores óseos de reabsorción (desoxipiridolina urinaria) y de formación (fosfatasa alcalina específica en suero). En total encontró nueve estudios que reunían los suficientes criterios de calidad como para ser analizados, con un total de 432 sujetos. Los resultados del meta-análisis muestran que las concentraciones de desoxipiridolina urinaria disminuyeron de manera significativa en las personas que consumieron isoflavonas (disminución de -2,08 mmol /l, en relación a las que fueron tratadas con placebo). El intervalo de confianza (IC) para un 95% es de -3,82 a -0,34 mmol/l. Por otro lado, la fosfatasa alcalina sérica aumentó significativamente en las pacientes tratadas con isoflavonas (1,48 µg/l) en comparación con la de los sujetos que no las consumieron. El IC para un 95% fue de 0.22-2.75 µg/l). Las conclusiones de este metaanálisis fueron que la intervención con isoflavonas inhibe significativamente la resorción ósea y estimula la formación. Estos efectos favorables ocurren incluso si se emplean dosis menores de 90 mg/día de isoflavonas o si la intervención dura menos de 12 semanas.

Este mismo grupo de autores realizaron un segundo meta-análisis , centrándose en este caso en la influencia de las isoflavonas de soja sobre la densidad mineral ósea en la columna lumbal (141,142)r. En este trabajo identificaron 10 ensayos clínicos controlados aleatorios donde se estudiaban los efectos del consumo de isoflavonas de soja en la densidad mineral ósea columna vertebral en los que se incluyeron un total de de 608 pacientes. Se observó que la densidad mineral de la columna vertebral en personas que consumieron isoflavonas aumentó significativamente en 20,6 mg/cm² (IC para el 95%: 4,5-36,6 mg/ cm²) en comparación con la de los sujetos que no las consumieron. Los aumentos de la densidad mineral ósea en la columna vertebral fueron mayores en las pacientes que recibieron más de 90 mg de isoflavonas al día. También se señala que los cambios ya son apreciables a partir de los seis meses de tratamiento. En resumen, los autores concluyen que la administración de isoflavonas en mujeres menopáusicas atenúa significativamente la pérdida ósea de la columna, y que éstos efectos favorables son más intensos cuando se consumen más de 90 mg de isoflavonas al día.

Por último, en 2009, Liu y cols. publicaron un interesantemeta-analisis, en el que evaluaron el efecto global de las isoflavonas de soja sobre la densidad mineral ósea de la columna vertebral (hueso esponjoso) y de la cadera (hueso cortical). Se incluyeron los

ensayos clínicos aleatorizados de los suplementos de isoflavonas en mujeres menopáusicas, de al menos un año de duración. Los objetivos principales que se buscaban eran los cambios de la densidad mineral ósea basal en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral. Se identificaron 10 ensayos clínicos aleatorizados elegibles, con un total de 896 mujeres. La principal conclusión del meta-análisis es que dosis medias de 87 mg de isoflavonas durante un año de tratamiento no afectan significativamente a la densidad mineral ósea, frente a placebo. También se vio que dosis mayores de 80 mg/día mostraron tendencia a tener un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea de la columna (137,142).

Cuando hablamos de prevenir la osteoporosis postmenopáusica, en realidad el objetivo que perseguimos es evitar las fracturas patológicas. Es por ello que todos los tratamientos que se emplean para tratar la osteoporosis (estroncio, bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina, etc.) han tenido que demostrar su eficacia en la prevención de aquellas. Lo ideal sería contar con algún ensayo clínico que nos informara del efecto de las isoflavonas sobre la incidencia de las fracturas por osteoporosis. Por desgracia, no contamos aún con dicho estudio. Sin embargo sí que ha sido publicado por Zhang, de la Universidad de Nashville (Tennessee), un estudio prospectivo de cohortes (The Shanghai Women's Health Study). Pese a que conocemos perfectamente que el peso de este tipo de estudios no es en absoluto comparable al de los ensayos clínicos, sí que conviene tenerse en cuenta ya que fueron reclutadas un gran número de mujeres menopáusicas, entre 40-70 años, sin antecedentes de fracturas o cáncer, con un seguimiento medio de cuatro años y medio. Como puntos débiles habría que destacar que utilizaron el consumo dietético de soja, dividiéndolo en quintiles, en lugar de utilizar directamente dosis conocidas de isoflavonas. Encontraron que a medida que se incrementa el consumo, disminuye de manera significativa el riesgo de fractura. Esta relación inversa fue más evidente en mujeres en estado postmenopáusico temprano (0.52 IC 95%: 0.38-0.70), comparado con mujeres en estado postmenopáusico tardío (0.71 IC 95%: 0.56-0.89). Los autores hacen énfasis en que estos resultados fueron similares cuando se analizó el consumo de isoflavonas (264). Estos resultados son muy prometedores, ya que se encuentra una relación directa entre la dosis de soja (y de isoflavonas) y la tasa de prevención de fracturas. De todos modos será necesario esperar a la aparición de un ensayo clínico aleatorizados con placebo antes del poder aclarar si las isoflavonas pueden prevenir las fracturas en la mujer menopáusica.

Como resumen, quizá podríamos postular que las isoflavonas muestran un efecto beneficioso en el mantenimiento del metabolismo óseo (evaluado con marcadores) y de la densidad mineral ósea en la columna (evaluado con densitometría), y que este efecto parece ser dosis-dependiente, necesitándose dosis mayores de 90 o incluso 100 mg/día para poder observarlo.

Todos estos datos son muy alentadores y, dada la seguridad y ausencia de efectos secundarios de las isoflavonas, éstas podrían posicionarse como una medida preventiva, en mujeres de bajo riesgo, junto con las tradicionales de aumento de consumo de calcio y vitaminas D, ejercicio moderado, etc., especialmente en aquellas con sintomatología climatérica. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de las isoflavonas del trébol rojo, más completo que el de las de soja, probablemente estos efectos beneficiosos sean más intensos con las primeras que con las segundas.

2.7. Seguridad y efectos adversos

Con respecto al uso de las isoflavonas de soja en pacientes menopáusicas o postmenopáusicas, en la actualidad no existe ninguna contraindicación formal, excepto la sensibilidad o alergia a la soja y derivados, ni ninguna alerta establecida por los distintos organismos reguladores, ya sean nacionales, como la AEM, o internacionales como la FDA norteamericana o la European Medicines Evaluation Agency (EMA).

En los distintos ensayos clínicos se ha evaluado, a parte de la incidencia y frecuencia de los efectos adversos, la seguridad, centrándose fundamentalmente en los aspectos:

- Seguridad endometrial.
- Seguridad sobre glándula mamaria
- Seguridad en la glándula tiroides.

2.7.1. Frecuencia e incidencia de efectos adversos.

En todos los ensayos revisados no se produjo ningún evento adverso (EA) significativo. Esta circunstancia es lógica desde el momento de que las isoflavonas están presentes en un alimento como la soja, ampliamente consumido en Asia. Asimismo, tampoco tiene efectos tóxicos, mutagénicos, etc. Desde hace varios años, los fitoestrógenos están comercializados en nuestro país tanto como medicamentos, como en forma de distintos suplementos dietéticos, habiendo demostrado ampliamente su seguridad.

En este sentido, en la revisión sistemática llevada a cabo por Tice y cols. (2003), se evaluaron los EA de las isoflavonas cuando eran utilizadas para el alivio de los sofocos asociados a la menopausia, no encontrándose diferencias en la proporción de mujeres que experimentaron cualquier evento adverso (odds ratio (OR) 0,92; IC del 95%: 0,5 a 1,7) frente al placebo.

Estos datos se confirman con el reciente meta-análisis de Tempfer y cols. (2009) (229), en el que tras analizar 174 ensayos clínicos, encontraron una incidencia de EA similar en los grupos de tratamiento y placebo. Así, la incidencia global de EA en el grupo de isoflavonas fue de 2019/5502 (36.7%), mientras que en el placebo fue ligeramente

superior, 1824/4806 (38.0%). Analizando el tipo de EA más frecuentes, los autores encontraron una mayor frecuencia de a nivel gastrointestinal en el grupo de usuarias de fitoestrógenos, fundamentalmente molestias gastrointestinales leves ($P=0.003$; IRR 1.28; 95% IC, 1.08-1.50) (Tabla IX).

Tabla IX. Tipo de efectos adversos relacionados con el tratamiento con fitoestrógenos. Adaptado de Tempfer y cols (2009) (229).

	EA ginecológicos urinarios	EA Gastro-intestinales	EA musculoesqueléticos	Neurológicos	No específicos / otros	No definidos
Fitoestróg. (n = 5502)	153 (7.8)	353 (17.9)	156 (7.9)	121 (6.1)	377 (19.1)	813 (41.2)
Control (n = 4806)	117 (6.6)	239 (13.4)	112 (6.3)	101 (5.7)	379 (21.3)	832 (46.7)
IRR* (95% CI)	0.94 (0.74-1.20)	1.28 (1.08-1.50)	1.20 (0.94-1.53)	0.91 (0.70-1.19)	0.95 (0.88-1.03)	0.93 (0.77-1.14)
P-value	0.612	0.003	0.143	0.481	0.189	0.451
EA: Eventos adversos						
IRR: ratio de tasas de incidencia						

Los autores del estudio evaluaron si existía una relación directa entre la duración del tratamiento y el aumento del riesgo de padecer EA. Observando varios puntos de corte temporal, 6, 12 y 24 meses, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EA. Es más, al contrario de lo que se podría pensar, se objetivó una menor incidencia de EA en los estudios de mayor duración (229).

2.7.2. Seguridad endometrial

Desde mediados de los años 80 del siglo pasado, es bien conocido el hecho de que la administración de estrógenos sin oposición con gestágenos, en mujeres no histerectomizadas, conduce a una proliferación del endometrio, que con el tiempo puede dar lugar a una hiperplasia, e incluso a un adenocarcinoma de endometrio (257). Es por ello que, en la actualidad, cualquier mujer menopáusica con útero intacto en tratamiento con estrógenos debe obligatoriamente recibir una dosis suficiente de gestágeno que se oponga a la proliferación endometrial inducida por éstos. En el caso de la tibolona, la misma molécula tiene simultáneamente acción estrogénica y gestagénica, por lo que es posible el tratamiento en monoterapia.

Con respecto al tratamiento con isoflavonas, se realiza sin la adición de ningún gestágeno, sin que por ello se aprecien proliferaciones endometriales o sangrados. La explicación a este hecho hay que buscarla en la circunstancia de que el útero apenas tiene receptores estrogénicos β (16), siendo los del tipo α los que monopolizan su presencia. Si recordamos que las isoflavonas apenas tienen afinidad por estos últimos

receptores, es fácil comprender que no se produzca ningún estímulo estrogénico en el endometrio o en el miometrio.

Sin embargo, en agosto de 2004, este concepto sufrió una conmoción, dado que fue publicado un ensayo clínico, por Unfer y cols., en el que se apreciaba un porcentaje de pacientes tratadas con isoflavonas en las que se producía hiperplasia endometrial (238). Se trata de un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego (ensayo clínico) en el que se reclutaron un total de 376 mujeres. Fueron divididas al azar en dos grupos: el primero de ellos (179 mujeres) fue tratado con 150 mg/día de isoflavonas (doble de dosis utilizada para el alivio de los sofocos) mientras que el segundo (197 pacientes) recibió sólo placebo. El tratamiento se prolongó durante 5 años, realizándose al final de este periodo una biopsia endometrial a todas las pacientes. Los resultados del estudio histológico mostraron que el 3,7% de las pacientes del grupo de isoflavonas tenía criterios de hiperplasia simple, frente a ningún caso en el de placebo.

Pese a este estudio, cuyos resultados pueden ser debidos a que a dosis tan elevadas las isoflavonas pueden presentar cierta afinidad por el receptor α , y por lo tanto mostrar actividad estrogénica sobre este tipo de receptor estrogénico, son numerosos los estudios que demuestran la seguridad a nivel endometrial de las isoflavonas (23,35,49,52,54,70,96,111,119,164,175,183,187,203).

2.7.3. Seguridad en tejido mamario

La seguridad de las isoflavonas en la mama de las mujeres que no tienen antecedentes de cáncer de mama parece estar fuera de toda duda. La ausencia de mastodinia y el mantenimiento de la densidad mamaria son indicativos de la ausencia de efecto de las isoflavonas sobre la mama(69). Hasta el momento ningún investigador ha cuestionado este hecho clínico, que se sustenta en la práctica ausencia de receptores estrogénicos beta en ésta.

Por otro lado, es posible la existencia de un cierto efecto protector, a través de mecanismos diferentes de la interacción con el receptor de los estrógenos, especialmente si la exposición a las isoflavonas ha comenzado antes de la maduración del tejido mamario, en la pubertad.

Las mujeres afectas de cáncer de mama tienen contraindicados formalmente los estrógenos. Ello no las libra de padecer sintomatología climatérica, como cualquier mujer al llegar a la menopausia. Las isoflavonas han sido vistas como una alternativa interesante para tratar los sofocos en estas mujeres. Sin embargo, dado su efecto sobre los receptores estrogénicos, también se ha cuestionado su seguridad. Algunos autores no defienden el uso de las isoflavonas en pacientes con cáncer de mama con receptores positivos (RE +), dado que podrían estimular el desarrollo tumoral. Muchos autores

consideran seguras a las isoflavonas cuando el tumor es negativo (RE -), es decir, no muestran receptores para los estrógenos. Sin embargo, a día de hoy no existe consenso sobre su utilidad y seguridad en pacientes que han padecido cáncer de mama (68). Por ello, y aunque ni la FDA norteamericana ni la EMEA europea tienen contraindicados los suplementos de isoflavonas en pacientes con cáncer de mama, probablemente la prudencia sea la mejor consejera, y debamos recurrir a otras alternativas terapéuticas en este tipo de pacientes.

Recientemente, el grupo de Zhang y cols (2010) (263), han estudiado la asociación entre el consumo de soja y el riesgo de cáncer de mama, en un estudio de casos-control cuyo objetivo principal fue evaluar la relación entre el consumo soja, el riesgo de cáncer de mama de acuerdo con el estado de expresión tanto del RE como del de progesterona (RP). En un total de 438 pacientes y un año de seguimiento los autores han observado una relación inversa entre el consumo de isoflavonas y el riesgo de cáncer de mama, habiéndose encontrado este efecto preventivo independientemente del estatus de RE o RP, siendo más evidente en la mujeres pre-menopausicas (263).

En 2007 se publicó una revisión sobre las implicaciones de los fitoestrógenos, y en concreto de las isoflavonas, en el cáncer de mama. En dicha revisión los autores remarcan el interés de los fitoestrogenos como factores protectores en el desarrollo de este tipo de cáncer, sobre todo a raíz de distintos estudios epidemiológicos en los que se ha observado que en los países donde existe un elevado consumo de este tipo de compuestos existe una menor incidencia de cáncer de mama, teniendo siempre presente la heterogeneidad de los estudios y la falta de estandarización del tipo de productos estudiados. Los autores sugieren que una exposición temprana, durante la adolescencia, a este tipo de compuestos puede ser un factor de protección frente al cáncer de mama (68).

En 2008, Wu y cols., publicaron 2 meta-análisis para estudiar el empleo de isoflavonas de soja y el riesgo de cáncer de mama en la población asiática y en población no-asiática. En el primero de ellos analizaron 8 estudios en población con consumos de isoflavonas superiores a 20 mg/día tenían un aumento de la reducción de un 29 % de riesgo de cáncer de mama frente a las mujeres que ingerían bajas cantidades de isoflavonas de soja (< 5 mg/día). Por otro lado, en el estudio con poblaciones no-asiáticas, no encontraron ninguna relación entre el consumo de isoflavonas y el riesgo de cáncer de mama, sobre todo porque el consumo de isoflavonas era muy bajo (aproximadamente de 0,8 mg/día) (255).

Esta heterogeneidad de datos parece estar relacionada con distintos factores (166):

- Cantidad de isoflavonas de soja consumidas diariamente,
- Tiempo de exposición.

- Diferencias étnicas.
- Origen de las isoflavonas, fundamentalmente si es alimentario o no.
- Estatus de expresión del RE.
- Productoras / no productoras de equol.

En este sentido, y ante la falta de datos concluyentes que avalen o contraindiquen el uso de isoflavonas de soja en pacientes con cáncer de mama o antecedentes de cáncer de mama, especialmente si están en tratamiento con SERMs, como tamoxifeno, no deberían ser candidatas para el uso de isoflavonas. Por una parte, el uso concomitante de un SERM va a limitar la eficacia terapéutica de éstas, y por otro lado, aunque el tejido mamario normal no expresa RE β , los tejidos tumorales, anaplásicos, pueden tener un comportamiento anárquico y sí expresarlos, lo que haría que el estímulo de las isoflavonas fuera nocivo (101).

2.8. Interacciones

2.8.1. Interacciones farmacocinéticas

2.8.1.1. Interacciones Medicamento - Medicamento

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica, cubriendo el periodo 1932-2009, usando las bases de datos de Embase® y Medline®, así como en la base de datos Micromedex® Healthcare Series y no se han encontrado interacciones farmacocinéticas entre las isoflavonas y otros medicamentos.

Únicamente cabría esperar una disminución del metabolismo intestinal cuando se administra conjuntamente con antibióticos habida cuenta de la posible disminución de la flora intestinal y por tanto de la conversión de isoflavonas (43,215).

Existen distintos estudios que parecen demostrar que las isoflavonas de soja pueden causar hipotiroidismo (143), especialmente cuando existe un déficit de yodo previo (124). En la mayoría de los casos, los niveles de hormonas tiroideas se ven inalterados, aunque cuando aparecen los signos de hipotiroidismo éste se ve acompañado de una elevación de los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH). Se ha sugerido que la genisteína es la responsable de este efecto, lo cual está basado en la capacidad de la genisteína de inhibir la enzima tiroides peroxidada (TPO) (63,65) (Figura 31). Este efecto es más marcado cuando existe un déficit de yodo. Por este hecho, su indicación en pacientes con problemas tiroideos, en tratamiento con hormonas tiroideas exógenas, debe ser cauta, vigilando las dosis a administrar, dado que las isoflavonas pueden interferir la absorción de la tiroxina (T_4 o tetrayodotironina) (63).

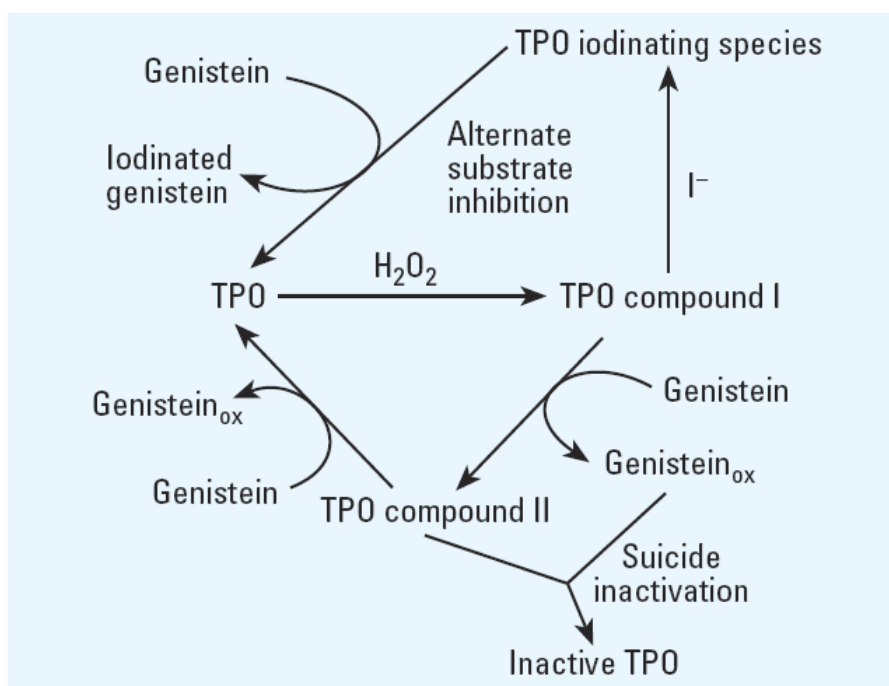


Figura 31. Mecanismo de inhibición de la TPO por parte de la genisteína. Adaptado de Doerge y cols. (2002) (65).

2.8.1.2. Interacciones con alimentos

Las isoflavonas una vez son ingeridas por vía oral, necesitan de la acción enzimática de las bacterias intestinales para ser transformadas en los compuestos activos (Figura 5 y 6). El papel de la flora intestinal pese a ser el más importante en esta transformación, no es exclusivo ya que existen β -glucosidasas en la pared intestinal que participan en la hidrólisis, y por tanto en la absorción de las isoflavonas (103,215).

2.8.2. Interacciones farmacodinámicas.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica, cubriendo el periodo 1932-2009, usando las bases de datos de Embase® y Medline®, así como en la base de datos Micromedex® Healthcare Series y no se han encontrado interacciones farmacodinámicas entre las isoflavonas y otros medicamentos.

En relación con fármacos anticoagulantes, se ha descrito interferencias del cumestrol y leche de soja con la warfarina pero no con los fármacos tipo cumarínicos (38,47).

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente proyecto se diseña como un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y concurrente en mujeres postmenopáusicas (mujeres con amenorrea > 12 meses), bajo la práctica clínica habitual que acuden a la consulta de ginecología, que a juicio del investigador se puedan beneficiar del aporte de un fármaco a base de isoflavonas de soja, así como que no tenga contraindicado el uso de este tipo de fármacos.

Este proyecto de tesis doctoral se ha planteado a nivel nacional, habiéndose recogido datos de las siguientes Comunidades Autónomas (CC.AA.):

- Madrid
- Andalucía
- Cataluña

Este tipo de estudios poseen una característica fundamental, que es la de iniciarse con la exposición de una supuesta causa, y luego seguir a través del tiempo a una población concreta, hasta determinar o no la aparición del efecto. Cuando se realiza un estudio prospectivo, una vez planteada la hipótesis, se define la población que participará en la observación. Puede incluirse a partir de un grupo de edad, individuos que practican una profesión e inclusive a todo un sector o comunidad. Se dividen los grupos en función de su exposición o no a un supuesto factor causal, el cual puede ser individual, ambiental o ambos.

La población sujeta al estudio (expuesto y no expuesto), se observa a través del tiempo. El seguimiento, en este caso 12 semanas, se realiza mediante la aplicación de cuestionarios, exámenes clínicos periódicos, seguimiento de registros especiales y rutinarios, entre otros. En nuestro estudio se hace a través de la cita programada en la consulta de ginecología.

Su mayor utilidad radica en la prueba de hipótesis sobre la etiología de enfermedades más o menos comunes. Esta clase de estudios, además de que permiten evaluar múltiples variables con la finalidad de estimar el riesgo que representa cada una de ellas en la génesis de la enfermedad, también evitan el sesgo de memoria y contribuyen a medir la incidencia y el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad.

Podemos distinguir dos tipos de estudios prospectivos:

- Concurrentes. Los grupos expuestos se obtienen tanto de la población general como de grupos selectos dentro de una determinada población, es decir, se incluyen grupos expuestos no sólo de colectivos seleccionados dentro de una población, sino también de la población general.
- No concurrentes. En estos, la cohorte de seguimiento es histórica. La evaluación se realiza hacia atrás. Se pueden realizar en poblaciones de censos tomados del pasado, así como de registros tanto oficiales como no oficiales. También se utilizan grupos selectos de poblaciones expuestos y no expuestos a un determinado factor.

2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

2.1. Cálculo del tamaño muestral

Previamente al inicio del estudio se calculó el tamaño muestral. El estudio se plantea a nivel nacional, para lo cual se han tenido en cuenta datos poblacionales procedentes de la revisión del Padrón Municipal con fecha 1 de enero de 2006, considerando como filtro el sexo (mujeres), y la edad (45-80 años).

Para el cálculo del tamaño muestral se deben de tener en cuenta una serie de elementos:

- El error α , el cual indica la probabilidad de que los hallazgos de interés, pudieran ser justificados por variaciones explicables por el azar.
- El error β , que determina la probabilidad de no detectar un hallazgo como importante y atribuirlo al azar.
- Diferencia clínicamente significativa. Para cualquier estadígrafo, al realizar una investigación, se deberá definir el valor que el clínico considere importante: diferencia, sea de proporciones o promedios, así como razón de ventaja o riesgo relativo comparados con la unidad, índice kappa o coeficiente de correlación comparados con cero, etc.
- Hipótesis uni o bilateral. En los estudios clínicos corresponde casi siempre plantear una hipótesis bilateral.
- Posible pérdida de casos dentro del estudio. Es importante tener presente la necesidad de evitar hasta donde sea posible la pérdida de casos, puesto que si ésta alcanza una gran magnitud el estudio puede quedar invalidado.

Para el cálculo del tamaño muestral, se han asumido los siguientes supuestos:

- Población total: 8.348.436 mujeres incluidas en el rango de edad de 45-80 años, obtenida de la revisión del Padrón Municipal de 2006 (datos a

nivel nacional, comunidad autónoma y provincia).

- Nivel de confianza: 0,95
- Error α : 5 %
- Error β : 20 %

Para ello se pretende incluir a 348 mujeres dentro del intervalo etario de 45-80 años, que no tengan contraindicación para el uso de isoflavonas de soja, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

2.2.1. Criterios de inclusión

Fueron incluidas en el estudio todas las mujeres que presentaban las siguientes características:

- Sufrir de sintomatología climatérica, lo suficientemente intensa como para que, al juicio del clínico, se puedan beneficiar del aporte de isoflavonas de soja, a la dosis de 40-80 mg/día.
- Llevar al menos seis meses de amenorrea.
- No haber sido objeto de histerectomía.
- Reunir las mínimas capacidades intelectuales como para poder llevar a cabo la toma diaria del preparado de isoflavonas de soja y realizar sus controles de manera adecuada.
- No tener ninguno de los criterios de exclusión

2.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Antecedentes personales de cáncer estrógeno-dependiente, como mama o endometrio, o de lesiones potencialmente de malignas, como la hiperplasia o la atipia celular. La mastopatía fibroquística no es criterio de exclusión.
- Deseo expreso de la paciente de no recibir terapia alguna o de no participar en el estudio

3. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se ha planificado con una duración de 12 semanas, en la cual se realizarán 3 visitas: visita basal, 6 semanas y final (12 semanas).

3.1 Primera visita – Visita Basal

La primera visita, visita basal, será la destinada a recoger los datos básicos de la afiliación e historia clínica de la paciente.

Del mismo modo habrá una evaluación de los parámetros basales que posteriormente se utilizarán para estimar la efectividad y tolerabilidad del preparado.

Se pautará tratamiento con 1 cápsula diaria del preparado en estudio (40 mg/día de isoflavonas de soja), preferentemente con la comida principal.

Se han protocolizado las siguientes intervenciones:

- Anamnesis.
- Recogida de datos básicos de la afiliación e historia clínica de la paciente.
- Del mismo modo, habrá una evaluación de los parámetros basales que posteriormente se utilizarán para estimar la efectividad y tolerabilidad del preparado:
 - Test Blatt-Kupperman
 - Test vida sexual
 - Test calidad de vida
- Se pautará tratamiento con 1 cápsula diaria de un preparado de isoflavonas de soja con un contenido en 40 mg de principio activo, preferentemente con la comida principal.
- Verificación de normalidad analítica respecto a: perfil lipídico, bioquímica sanguínea, parámetros de coagulación y perfil hematológico.
- Medida de tensión arterial (TA).
- Determinación de parámetros antropométricos
- Ecografía transvaginal¹

¹ Se ha realizado únicamente en un subgrupo de pacientes

3.2. Segunda visita – Seguimiento (6 semanas)

La segunda visita, programada anteriormente unas seis semanas después de la visita basal, tendrá como fin realizar un refuerzo del tratamiento, así como detectar algún posible problema.

Se aprovechará también para realizar una primera evaluación de los datos meramente clínicos, sin analíticas.

Además, en aquellas pacientes en las que la respuesta terapéutica no sea satisfactoria, se aumentará la dosis hasta 80 mg/día de isoflavonas (2 cápsulas diarias), repartidos en dos tomas, preferentemente en la comida y en la cena.

Se protocolizaron las siguientes intervenciones:

- Seguimiento del tratamiento.
- Anamnesis.
- Análisis de la eficacia y seguridad del preparado (Anexo I).
- Medida de TA.
- Determinación de talla y peso.
- Cálculo del índice de masa corporal (IMC).
- Cumplimiento de pauta posológica.
- Eventos adversos (EA).
- Valoración del aumento de dosis.

3.3. Tercera visita- Visita Final (12 semanas)

El tercer y último control se efectuará a las doce semanas aproximadamente del inicio del estudio, y está destinado a realizar una valoración final, objetiva y subjetiva, tanto de la eficacia como de la tolerabilidad del tratamiento.

- Seguimiento del tratamiento.
- Anamnesis.
- Análisis de la eficacia y seguridad del preparado
- Medida de TA.
- Determinación de talla y peso.
- Cálculo del IMC.
- Cumplimiento de pauta posológica.
- Valoración de EA.
- Valoración del aumento de dosis.

- Ecografía transvaginal²

4. PROTOCOLO DE CONSULTA

La menopausia, aunque supone un cambio endocrino, afecta a la mujer de forma general y ocasiona trastornos en gran parte de sus órganos y sistemas. El hecho de que en su seguimiento resulten necesarias la realización de pruebas como la citología o la exploración ginecológica y ecográfica, ha originado que, en nuestro país, sean los ginecólogos, generalmente, los encargados de la administración del tratamiento farmacológico, en caso necesario, y de su vigilancia. En otros países, los especialistas que asumen estas funciones son los endocrinólogos, pues la menopausia es una fase más dentro del ciclo hormonal de la mujer a lo largo de su vida.

En España, el ginecólogo, en algunas Comunidades y dentro de ellas en determinadas Áreas Sanitarias, ha contado con las Unidades de Menopausia, las cuales, al formar parte de la red asistencial hospitalaria, le han permitido recurrir al resto de los eslabones (abordaje multidisciplinar), necesarios para un correcto seguimiento de las pacientes, mediante la realización de estudios y pruebas diagnósticas pertinentes (densitometrías óseas, análisis, etc.).

Las Unidades de Menopausia han constituido por tanto, el primer paso para una concienciación, por parte de los clínicos, sobre la necesidad y rentabilidad sanitaria del tratamiento farmacológico en la mujer menopáusica. Han elaborado los programas de seguimiento de estas pacientes y han contribuido al estudio de nuevas técnicas, fármacos y protocolos de actuación en todo lo referente al déficit hormonal.

Sin embargo, la experiencia y las tendencias actuales de la medicina nos señalan la ventaja de establecer programas de prevención, sobre todo destinados a las patologías más frecuentes. Para que uno de estos programas proporcione resultados positivos y sea rentable, es necesario que abarque al mayor número de personas en riesgo de padecer la enfermedad que se pretende evitar. Si hablamos de prevención en la menopausia, tendremos que referirnos a toda la población femenina de un país, a la cual no podríamos acceder si no nos situáramos en los primeros escalones de la asistencia sanitaria.

En España, la sanidad, aunque descentralizada por CC.AA., está organizada en Áreas Sanitarias dentro de cada comunidad, sustentándose aquellas en las Zonas Básicas de Salud, cuyo pilar principal son los Centros de Atención Primaria o centros de salud (CAP), que constituyen un primer escalón perfecto, la puerta de entrada al sistema sanitario, dado su mayor número y su cercanía a la población. En ellos, los médicos de

² Se ha realizado únicamente en un subgrupo de pacientes

familia están llevando a cabo con éxito programas de seguimiento de enfermedades como la diabetes, hipertensión arterial, programa de atención a la mujer, control de embarazo y niños sanos, obesidad, etc.

Además, la base de datos que supone el tener un archivo de historias clínicas, en algunos casos desde el nacimiento del paciente, puede ser de mucha ayuda a la hora de contribuir a las investigaciones científicas y a la captación de la población.

El protocolo de seguimiento de la menopausia debe ser incluido entre los programas que se realizan en los CAP, donde el médico de familia, al tener un control de la paciente, puede facilitar una captación precoz que contribuya al éxito de la labor preventiva. En caso de que se presenten complicaciones, como en cualquier otra patología, que tengan que ser valoradas por un especialista, se remitirá a la paciente al hospital de referencia de dicho centro.

En los últimos años, en España, “las unidades de menopausia” en general han desaparecido como tales o se han descentralizado a los Centros de Especialidades (CEP) y en ocasiones a los CAP, constituyendo ésta el primer y en ocasiones único contacto con la mujer menopáusica. El manejo y seguimiento de la mujer climatérica es necesario plantearlo desde una perspectiva biopsicosocial como cualquier otra actividad de nuestra práctica habitual

Habida cuenta del diseño multicéntrico del estudio, los protocolos de consulta seguidos por cada uno de los facultativos que han participado en la recogida de datos, pueden variar, máxime cuando, tal y como se ha referido con anterioridad, nos encontramos en un escenario en el cual el proceso de transferencia en materia de sanidad a las distintas CC.AA., lleva operativo desde hace varios años.

No obstante, los programas de atención a la mujer menopáusica, incluidos dentro del Programa de Atención a la Mujer, no varían sustancialmente entre las distintas CC.AA., ya que se basan en guías internacionales universalmente aceptadas.

A modo de ejemplo, comentamos de forma general el Protocolo de Asistencia de la Mujer Menopáusica que, implantado en el Área IX Sanitaria de la Comunidad de Madrid en el año 1999, lleva funcionando desde entonces, con los sucesivos cambios y adaptaciones en el mismo, consecuencia de las revisiones clínicas y actualizaciones según la evidencia.

4.1. Introducción

La mujer que es atendida en el Centro de Especialidades M^a. Ángeles López Gómez (CEMLG), dependiente del Hospital Severo Ochoa (HSO) de Leganés, acude a la

Consulta de Ginecología General (CGG) de aquél, remitida en la práctica totalidad de los casos desde todos los CAP del Área IX, siempre con criterios de derivación protocolizados y/o con sintomatología y/o sospecha de patología ginecológica que, a juicio del médico de familia, precise de valoración ginecológica.

También se atiende a la población bajo condicionantes particulares que podríamos resumir en:

- A petición propia por deseo de la usuaria adscrita al centro (carácter excepcional).
- Cualquier mujer que por razones geográficas ó personales, demande dicha asistencia independientemente de su domicilio.
- Mujeres en situaciones especiales, como son las inmigrantes residentes en centros de acogida del Área, las cuales acuden a la consulta acompañadas del correspondiente tutor ó representante, evitando entre otros, el problema que en muchas ocasiones se deriva del idioma, interfiriendo ó dificultando seriamente la comunicación Médico-Paciente.

Debemos señalar que en el CEMLG no existe una consulta de ginecología monográfica dedicada a la atención a mujeres menopáusicas y a las alteraciones derivadas de la misma, sino que en las tres consultas de ginecología general diarias, abiertas en jornada de mañana, y en la consulta de la tarde, diaria igualmente, se atiende toda la patología orgánica y/o funcional de la mujer relacionada con la especialidad. De estos grupos de pacientes se reclutaron para el estudio aquellas que cumplieron los requisitos de inclusión.

4.2. Mecanismos de acceso para recibir asistencia en el Centro de Especialidades

Los mecanismos de acceso al CEP son:

- Solicitando cita de forma personal en el propio CEMLG con un volante de derivación procedente de su CAP.
- Solicitando cita de forma personal en el CEMLG con un volante de derivación de cualquier especialidad médica existente en el centro (volante de interconsulta).
- Solicitando cita de forma personal en el CEMLG con un volante de derivación procedente de cualquier especialidad médica existente en el HSO (volante de interconsulta).
- Solicitando cita de forma personal en el CEMLG con un volante de derivación del Servicio de Ginecología del HSO (volante de interconsulta).

Los trámites administrativos necesarios para la citación en consulta de ginecología son realizados por el personal del Servicio de Admisión del CEP. Se solicita a la paciente lo siguiente

- Volante de derivación para la consulta de Ginecología
- Tarjeta Sanitaria, DNI (documento nacional de identidad) ó pasaporte.
- Domicilio actualizado de la mujer.
- Número de teléfono fijo/ móvil, con la finalidad entre otras, de poder contactar lo mas rapidamente posible, en caso de que el resultado de alguna prueba, (las cuales son revisadas diariamente según son recibidas y depositadas en la historia clínica en formato papel), requiriera una atención médica a corto plazo, o para cualquier otra finalidad de interés para la paciente.

4.3. Asistencia en el Centro de Especialidades

A su llegada al CEMLG, previa cita concertada, la paciente es remitida a las salas de espera de las respectivas CGG, siendo atendida por el personal sanitario de enfermería adscrito a la consulta, que procede de forma sistemática a la comprobación de datos administrativos reflejados en el volante de derivación, que incluyen:

Consulta para la que ha sido citada:

- Primera consulta
- Revisión periódica (sucesiva)
- Consulta urgente

4.3.1. Asistencia de primera consulta

4.3.1.1. Atención por Facultativo Especialista de Área de Obstetricia y Ginecología (FEAOG)

Durante la misma, ratifica los datos cumplimentados por la usuaria en el cuestionario de alimentación, datos de filiación (nº de historia clínica, DNI etc.), procediendo de forma sistemática a la comprobación del motivo de consulta por el que la paciente acude o ha sido remitida. Se realiza la historia ginecológica (en formato papel, incluida en un sobre con un número único de historia clínica adjudicado por paciente, para el CEMLG y el HSO, que será archivada en la consulta asignada para tal fin, y que permitirá su recuperación para sucesivos controles y su consulta directa por el resto de profesionales del centro que puedan prestar atención a la usuaria), con una orientación específica en función de la patología de la paciente. Como regla general, se realiza:

- Anamnesis general
- Anamnesis familiar y personal ginecológica: historia obstétrico-ginecológica: incidiendo especialmente en los antecedentes de cáncer de mama y tracto genital. A su vez se incluyen otros datos como: menarquia, tipo menstrual, fecha de última regla, embarazos, partos, cesáreas, abortos, cirugías previas, así como de otros procesos hormonodependientes que pudieran condicionar de forma significativa, el futuro de cualquier tratamiento hormonal y anticonceptivo de la mujer.
- Datos antropométricos (peso corporal, altura).
- Hábitos de vida y dietéticos saludables.
- Cálculo del IMC.
- Método anticonceptivo habitual.
- Hábito tabáquico cuantificado, si procede.
- Consumo de otras sustancias y medicamentos.
- Reacciones alérgicas medicamentosas

A la paciente que consulte por alteraciones relacionadas con la menopausia se le proporciona información básica de forma oral por el facultativo sobre la misma, su fisiología, las alteraciones más frecuentes, las pruebas diagnósticas que se precisen y las terapias indicadas en función de la particularidad y afectación clínica del caso (beneficio-riesgo de la THS, mínima dosis individualizada, tipos de preparados, alternativas a la THS, etc), facilitando en ocasiones esta información mediante folletos divulgativos, con la finalidad de que tras ser leídos de forma detenida, le puedan ser aclaradas dudas en las sucesivas consultas de forma concisa.

- En casos de orientación diagnóstica y terapéutica de la menopausia se incidirá, además de los apartados anteriores, en una minuciosa investigación en lo que se refiere a antecedentes personales o familiares de problemas cardiovasculares, y de forma muy especial, a todo lo relacionado con la tensión arterial, alteraciones cardiovasculares y coagulación (flebitis, tromboflebitis, trombosis y trombosis venosa profunda), así como antecedentes familiares y personales relacionados con la osteoporosis. Además, se interroga sobre antecedentes de menopausia precoz en la familia, la fecha de la menarquia, de última regla, la toma pasada o actual de tratamientos hormonales y el grado de sintomatología y afectación de la calidad de vida consecuencia de la menopausia. Finalmente, se solicita el grado de cumplimiento del programa de cribado de cáncer de cérvix y de mama.
- Exploración ginecológica de: genitales externos, vagina, cérvix uterino, útero y anejos, mediante palpación abdominal combinada con tacto vaginal (bimanual).

- Exploración física de mama, en función de la sintomatología y/o antecedentes de patología mamaria benigna o maligna, o de la necesidad de instaurar tratamiento hormonal.
- Realización de citología cérvico vaginal según técnica habitual, si procede, en función del grado de cumplimiento del programa de screening para el cáncer de cuello uterino establecido en el área (personal de enfermería)
- Petición, en caso necesario, de ecografía ginecológica (pélvica y/o vaginal), que se realiza en el propio centro por el FEAOG, en una consulta de ecografía especialmente dedicada para ello, y solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen (mamografía y ecografía de mama), que se realizarán en el Servicio de Radiodiagnóstico del HSO, así como de analítica sanguínea, que se realiza en el laboratorio del propio CEP, por el personal de enfermería.
- La realización de ecografía transvaginal visualizando útero y anejos y mamografía-ecografía mamaria tienen la finalidad de descartar patología. En la ecografía vaginal se determina el espesor endometrial, teniendo en consideración el día del ciclo, quedando constancia de todas estas determinaciones ecográficas, en impresión fotográfica.
- Las pruebas complementarias se realizan en diferentes días adjudicados para ellas.
- En caso de estudio previo a una posible instauración de THS, resultan absolutamente imprescindibles la realización de las pruebas mencionadas en el apartado anterior.
- Asesoramiento y aclaración de dudas.

4.3.2. Consulta revisión/ resultados (1 mes)

- Explicación a la usuaria de los resultados analíticos (hematológicos y bioquímicos), a la vez que se descarta la existencia de contraindicación por alteración en dichos parámetros, para la prescripción de tratamiento general o THS.
- Entrega de informe y explicación de resultados de la citología vaginal.
- Entrega de copia de informes y explicación de los mismos, de las pruebas de diagnóstico por imagen. La imagen ecográfica es entregada en formato papel y las imágenes mamográficas nos son remitidas en formato placa tradicional, y se entregan también a la mujer.
- Si alguno de los hallazgos clínicos a la exploración física, ecografía ginecológica, analítica o mamografía, revelasen de forma evidente patología funcional u orgánica, que requieran un tratamiento médico ó quirúrgico específico, previa elaboración del correspondiente informe médico en el momento, la paciente es derivada al Servicio de Ginecología y Obstetricia del HSO donde recibirá el tratamiento adecuado.

- Una vez descartada la contraindicación para la prescripción de tratamientos hormonales clásicos o sus alternativas, adecuados para mejorar su proceso menopáusico, se le plantea a la futura usuaria las diferentes opciones, la idoneidad de cada una de ellas y si tiene especial preferencia por alguna, considerando toda la información oral y escrita que ha recibido en la consulta previa. Cuando la mujer se decanta claramente por alguno de los métodos, le preguntamos las razones o motivos que determinan dicha elección, así como por las fuentes de información extraclínicas. Se investiga de igual forma si ha tenido experiencia de uso con el fármaco elegido o con cualquier otro.
- En el caso de que la mujer no exprese ninguna preferencia, se procede de forma individualizada a realizar un asesoramiento dirigido, teniendo en consideración todos los datos existentes en la historia clínica, y de forma consensuada tras explicar ventajas e inconvenientes se procede a la elección, con la finalidad de aumentar el grado de satisfacción, y potenciar la adherencia al cumplimiento de la pauta posológica del tratamiento asignado.
- Dispensación de la receta médica con la fórmula elegida. En el mismo acto se comunican instrucciones de uso y advertencias de posibles efectos secundarios menores, en un intento de minimizar la tasa de abandonos ocasionada por la infrecuente aparición de dichos efectos.
- Orientación sobre la fecha aproximada de la siguiente cita, ofreciéndole a su vez la posibilidad de acudir con antelación, si hubiera que resolverle alguna duda, o apareciera algún efecto secundario o adverso imputable al tratamiento utilizado.

Todos los aspectos comentados y datos referidos que se utilizan de forma habitual en la CGG, quedan fiel y exhaustivamente reflejados en la historia clínica, la cual ha sido adaptado de forma especial, con la finalidad de dar cabida a los argumentos anteriormente referidos, facilitando su uso en aras de la investigación y valoración de la actividad realizada en el centro.

4.3.3. Consulta revisión / resultados (3 meses)

Hecha la excepción de que la usuaria demande asistencia antes del periodo de tiempo predeterminado, generalmente debido a efecto secundario ó adverso con el tratamiento pautado, en el plazo aproximado de tres meses tras haber instaurado la administración del preparado, la usuaria acude a la consulta a realizar el primer control clínico, existiendo dos posibilidades:

4.3.3.1. Usuaria que utiliza el método por primera vez (iniciadora)

Durante este encuentro se realizan varias actividades clínicas.

- Anamnesis, enfatizando en el grado de satisfacción (disminución de sofocos, molestias génito-urinarias, esfera sexual, patrón de sangrado, peso corporal etc.).
- Indagar sobre posibles efectos secundarios ó reacciones adversas imputables al método.
- Explicación en caso de efectos secundarios no relevantes clínicamente, reforzando la adherencia al cumplimiento de la pauta establecida de la forma más estricta posible, dado que en la mayoría de los casos, estos efectos desaparecen con el uso continuado.
- Dejar constancia en la historia clínica del grado de satisfacción, y de si ha habido dificultades en el cumplimiento de la pauta posológica.
- Determinación de IMC y presión arterial, especialmente cuando al principio de la instauración del preparado, se preveían variaciones que pudieran ser significativas en estos parámetros.
- Petición de pruebas diagnósticas que sean necesarias para detectar posibles alteraciones que originen efectos adversos atípicos.
- Programación de próxima consulta, en torno a los seis meses de haber iniciado la utilización del método. A su vez se le facilita volante de analítica de hematología y coagulación, y ecografía ginecológica en su caso, con la finalidad de que las pruebas sean realizadas previamente a la consulta, encontrándose ya los resultados en la misma en el momento en el que la usuaria asista a la consulta programada.

4.3.2.2. Usuaria con experiencia de uso en el tiempo (continuadoras)

- Anamnesis, enfatizando en el grado de satisfacción (disminución de sofocos, molestias génito-urinarias, esfera sexual, patrón de sangrado, peso corporal etc.) y dificultades en el cumplimiento de la pauta establecida.
- Incidir en posibles cambios de hábitos (consumo de tabaco, dietas ricas en calcio, práctica de ejercicio, etc.).
- Programación de próximo control de forma individualizada, según las características de la usuaria y tratamiento utilizado.
- Facilitar volante de analítica, cuando sea pertinente, para que cuando la usuaria sea citada en la consulta, se encuentren ya los resultados de la misma.

4.3.4. Consulta de revisión semestral y anual.

4.3.4.1. Consulta de revisión semestral

Esta consulta está especialmente dirigida a las usuarias que han iniciado el tratamiento seis meses antes aproximadamente, quedando restringida generalmente para las

mujeres que han utilizado durante más tiempo la terapia, y no han presentado efectos secundarios ó adversos. No obstante, hay un pequeño porcentaje de usuarias de largos periodos de tiempo, que demandan asistencia principalmente por alteraciones en el patrón de sangrado.

En esta consulta de control a los seis meses de haber realizado la revisión completa, se valoran de nuevo los parámetros comentados en los apartados anteriores para comprobar la efectividad y tolerancia del tratamiento.

4.3.4.2. Consulta de revisión anual

A tenor de lo dispuesto en el protocolo estandarizado en el Servicio de Ginecología, se realiza la revisión ginecológica completa a las pacientes en tratamiento, con la petición de pruebas complementarias diagnósticas establecidas para el correcto seguimiento de las pacientes.

Como esquema general de atención ginecológica en la menopausia en nuestras consultas podemos considerar el siguiente, con las variaciones particulares a propósito de cada caso específico (Tabla I).

Tabla I. Protocolo de Menopausia estandarizado en el Servicio de Ginecología del Hospital Severo Ochoa de Leganes.				
Visitas	1ª visita	1 mes	3- 6 meses	Anual
THS 1º año	Consulta	Resultados	Control	Revisión
Fitoestrógenos	Consulta	Resultados	Control	Revisión
THS/Fitoestrógenos 2º y posterior				Revisión

5. MEDIDAS DE EFICACIA

5.1. Medidas de Eficacia del Tratamiento

5.1.1. Medidas de eficacia

Son pocos los instrumentos de medición de la calidad de vida que cumplan todos los criterios de calidad de vida y que estén diseñados para la evaluación clínica y poblacional de los cambios que supone la menopausia, siendo aún menos los documentos traducidos o validados al castellano. Herramientas como la “Escala Cervantes” nos ofrecen datos sobre calidad de vida pero no informan sobre la clínica o sintomatología que se produce durante la menopausia (182)

La evaluación de las consecuencias que la menopausia tiene sobre la mujer se ha hecho tradicionalmente a partir de escalas clínicas, que pretenden proporcionar una cuantificación numérica que pueda ser usada para la evaluación de la eficacia de las intervenciones médicas. Entre las escalas clínicas, el clásico cuestionario de Kupperman (1950) y una versión posterior del mismo desarrollada por Neugarten y Kraines (1984) presentan medidas de sintomatología.

Una escala para medir la calidad de vida, debe ser un cuestionario estandarizado que contemple todas las áreas que integran el concepto de calidad de vida y que pueda ser cumplimentado por la mujer. Existen en la literatura diferentes propuestas como: el Womens Health Questionnaire (WHQ), la Escala de Greene, la Menopausal Synthoms List, Menopause Rating Scale (MRS), la Utian Menopause Quality of Life Scale (UMQLS), la Menopausal Specific Quality of Life, entre otras.

Para cuantificar la severidad clínica de la sintomatología climatérica, una de las escalas más utilizadas es el Índice de Blatt-Kupperman, donde se valora no sólo la presencia de un síntoma, sino también su intensidad (Tabla II). Algunos autores consideran que al incluir síntomas no ligados directamente a la menopausia carece de especificidad. Sin embargo esta escala ha demostrado ser de utilidad en numerosas investigaciones en la evaluación de distintos programas de atención a la mujer menopáusica.

Tabla II. Índice de Blatt-Kupperman.		
Síntoma	Severidad*	Factor de Conversión
Sofocos y/o sudoraciones	0-3	x4
Parestesias	0-3	x2
Insomnio	0-3	x2
Irritabilidad/ Ansiedad	0-3	x2
Tristeza	0-3	x1
Pérdida de libido	0-3	x2
Fatiga/ Astenia	0-3	x1
Artralgias/ Dolores óseos	0-3	x1
Palpitaciones	0-3	x1
Molestias urinarias	0-3	x1
* Intensidad: 0=nada; 1=ligera; 2= Moderada; 3= Intenda		
Puntuación / severidad: < 20 = Ligera; 20-35 = Moderada > 35 = Intenso.		

Por otro lado se interrogó a la paciente por su **calidad de vida sexual** con 2 preguntas con respuesta cerrada en las 3 visitas:

- *¿Tiene dolor con las relaciones sexuales?:* Nunca; Algunas veces; Frecuentemente; Casi siempre; Siempre; No tiene relaciones sexuales.

- *Con respecto a su vida sexual, usted considera que actualmente es:* Inmejorable; Muy buena; Buena; Aceptable; Regular; Mala; Muy mala; No existe a pesar de tener pareja; No tiene pareja.

También se interrogó a la paciente por su percepción subjetiva acerca de la calidad de vida, en las 3 visitas, y por la evolución desde el inicio del tratamiento.

Por otro lado, se ha evaluado la influencia del preparado sobre el perfil lipídico, habiéndose realizado medidas de:

- Colesterol total (mg/dl)
- Colesterol LDL (mg/dl)
- Colesterol HDL (mg/dl)
- TG (mg/dl)

5.1.2. Medidas de tolerabilidad y seguridad

Cuando deseamos valorar una acción terapéutica de una especialidad farmacéutica, no sólo hemos de considerar su eficacia en la consecución de los fines que se pretenden con ella, sino también las repercusiones subjetivas no deseadas que se producen en la paciente. Un tratamiento eficaz, pero mal tolerado por la frecuencia o intensidad de sus efectos indeseables, no será útil.

El primer punto a considerar en cuanto a la tolerabilidad de este tipo de terapias es la presencia de sangrados no esperados. Cualquier tratamiento que produzca sangrados irregulares en la mujer constituirá un elemento de preocupación para la paciente, siendo uno de los factores más frecuentes de abandono del tratamiento.

En este sentido a la paciente se le interrogó sobre la **existencia, frecuencia e intensidad de sangrados no esperados**, si los hubiere. Así en las visitas de seguimiento se les realizaron las siguientes preguntas:

- *¿Ha tenido usted algún tipo de sangrado en las últimas seis semanas?*
- En caso **Afirmativo**:
 - *¿Cuántos episodios han sido?*
 - *¿Cuántos días duró el más largo de ellos?*
 - *¿Alguno de ellos fue abundante o muy abundante? (Sí-No/Número)*
 - *¿Alguno de ellos fue escaso o muy escaso? (Sí-No/Número)*

En este sentido se ha realizado en un subgrupo de las usuarias una medida de grosor endometrial al inicio y final del estudio con el objetivo de evaluar la seguridad del preparado de isoflavonas de soja a este nivel.

Otros aspectos que hemos de tener en cuenta son efectos secundarios relativamente frecuentes con los tratamientos habituales en la menopausia sobre los que se ha consultado a la paciente: mastodinia, aumento de peso, sensación de hinchazón, cefalea, etc.

En nuestro estudio, la mastodinia se ha evaluado a lo largo del estudio, con el objetivo de ver la influencia, tanto positiva como negativa, del preparado. En este sentido se le realizaron la siguientes preguntas cerradas en las tres visitas programadas:

- *¿En los últimos tres meses ha tenido dolor en las mamas?:* Nunca; Alguna rara vez; Con frecuencia; Casi siempre; Constantemente.
- *Cuando tiene dolor en las mamas, éste es:* Poco molesto; Bastante molesto; Muy molesto; Me interfiere con mi vida normal; Insoportable.

También se interrogó a la paciente por si *había notado algún problema o algún síntoma que le produzca algún tipo de incomodidad en su vida y que ella relacionase con el tratamiento.*

El último de los puntos a considerar en cualquier terapia que queramos evaluar es su seguridad, entendiendo por ésta la ausencia de alteraciones, incluso no percibidas por la mujer, en otros órganos y sistemas diferentes de los que queramos mejorar, y que pudieran poner en peligro su salud.

Cuando nos referimos a la seguridad en la mujer menopáusica dos son las estructuras que nos interesa controlar especialmente: la mama y el endometrio, ya comentadas anteriormente. Por otro lado no se debe olvidar tampoco la influencia del tratamiento a nivel hepático o sobre la tensión arterial. Así, para ver la influencia del preparado de isoflavonas se evaluaron, tanto al inicio del tratamiento, como al final del mismo los siguientes parámetros:

- Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT).
- Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT).
- Hemoglobina (Hb) en gramos/decilitro (g/dl).
- Creatinina (mg/dl).
- Glucemia (mg/dl).

Durante todo el estudio se recogieron datos de:

- Peso en kilogramos (Kg.).
- Tensión arterial sistólica (TAS) en milímetros de mercurio (mm Hg.).
- Tensión arterial diastólica (TAD) (mm Hg.).

Por último, para evaluar la seguridad del tratamiento en estudio se cumplimentó un formulario del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) para la recogida de reacciones adversas para recogida de efectos adversos (Anexo II).

5.1.3. Medidas de seguimiento y cumplimiento terapéutico

A pesar de los grandes avances diagnósticos y terapéuticos de las últimas décadas, los problemas relacionados con el cumplimiento farmacoterapéutico persisten. Así, aunque hoy disponemos de medicamentos altamente seguros y eficaces y aunque conocemos cada vez mejor la etiología y la patogenia de las enfermedades, sin embargo, el grado de control conseguido en ellas es, con mucha frecuencia, escaso. Este hecho suele atribuirse precisamente a una falta de cumplimiento terapéutico.

Con respecto a la menopausia, y en concreto en el uso de las isoflavonas, la falta de cumplimiento terapéutico es un factor clave para el éxito o fracaso de la intervención farmacológica.

Así en nuestro estudio en este sentido, en las visitas de seguimiento y final se le preguntó a la usuaria sobre este punto clave:

- **¿Ha seguido el tratamiento correctamente?:** Sí (sin olvidos); Regular (al menos 1 olvido de una toma en 1 semana); No (más de 2 olvidos de una toma en la misma semana); No ha seguido el tratamiento en absoluto.
- **¿Cuál ha sido la causa de la no realización del tratamiento?** (pregunta abierta)
- **¿Desea continuar con el tratamiento?**
 - En caso negativo se le interrogó sobre la causa de abandono.

5.1.4. Medidas de valoración del tratamiento por parte del profesional y de la paciente

En este sentido, al final del estudio, se analizó la *Valoración global del clínico* y la *Valoración global de la paciente*, como:

- Muy buena
- Buena
- Aceptable
- Mala
- Muy mala

6. ANÁLISIS DE DATOS

El principio de «intención de tratar» es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos incluidos en el estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la randomización: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.

Este tipo de análisis se ve dificultado cuando no todos los incluidos en el estudio se adhieren al tratamiento asignado, o cuando el Ensayo Clínico Randomizado (ECR) no logra un seguimiento del 100% de sus pacientes.

Algunos investigadores resuelven este problema excluyendo del análisis a los pacientes que no se adhirieron al protocolo. Ese tipo de análisis, llamado "análisis por protocolo" (per-protocol-analysis), consiste en incluir en el análisis sólo a aquellos pacientes que recibieron la intervención asignada en la randomización. Si bien, esto parece razonable, pues a los clínicos nos interesa conocer los efectos de una intervención en aquellos pacientes que realmente la recibieron, sabemos que en la realidad la adherencia a las intervenciones nunca es 100% y, lo que es peor, este tipo de análisis tiende a sesgar los resultados. Se ha demostrado que los pacientes menos adherentes a las terapias, aunque ésta sea un placebo, tienden a tener peor pronóstico que los que sí se adhieren a ella, y el motivo del abandono en muchas ocasiones puede estar relacionado con el pronóstico del paciente. Al excluirllos, se está analizando a los pacientes de mejor pronóstico. Este efecto se magnifica si es que, dado que ese grupo de pacientes no recibió la intervención (asemejándose al grupo control), se los incluye dentro del grupo control. Con este tipo de análisis perdemos el efecto logrado con la randomización, que es obtener dos o más grupos en que las variables que influyen en el pronóstico se distribuyan de manera equilibrada entre ellos, disminuyendo así la probabilidad de sesgo.

Esta situación es más clara en estudios que comparan intervenciones médicas con intervenciones quirúrgicas. Puede ocurrir que algunos pacientes randomizados a recibir la intervención quirúrgica no sean sometidos a ella, por estar en malas condiciones o porque presentaron la variable de interés antes de ser sometidos al procedimiento. En casos como éste, si analizamos dentro del grupo de tratamiento médico a los pacientes de la rama quirúrgica que no fueron operados, vamos a sobreestimar el efecto de la cirugía, ya que habremos eliminado del grupo de cirugía a los pacientes más graves y con peores pronósticos para la variable de interés, o bien le quitaremos la cantidad de outcomes adversos que ocurrieron antes de que pudieran operarse, también magnificando el efecto de la cirugía.

Seguimiento completo: abandonos y pérdidas.

Otro elemento de sesgo íntimamente relacionado con el principio de «intención de tratar», pero que éste no se puede vencer, es el seguimiento incompleto de pacientes. Los ECRs tienen una tasa variable de pérdida de seguimiento de pacientes, que será mayor en aquellos con mayor tiempo de seguimiento.

Durante el desarrollo de un ECR los individuos randomizados pueden seguir variados cursos:

1. Completar el protocolo de estudio sin tener la variable de interés.
2. Tener la variable de interés en algún momento durante el curso del estudio, habiendo sido adherente al protocolo.
3. Abandonar el protocolo de estudio por cualquier motivo, pero consentir en ser evaluados respecto de la ocurrencia la variable de interés (abandonos).
4. Perderse completamente del estudio, por lo que el investigador desconoce si presentaron o no la variable de interés, y si fueron adherentes o no (pérdidas).

Si los investigadores deciden analizar por intención de tratar, incluirán a los pacientes perdidos en el denominador de la tasa de eventos del grupo al que pertenecían, dando la falsa sensación de que se siguieron todos los pacientes; sin embargo, ninguno de los pacientes perdidos será incluido en el numerador de la tasa de eventos, ya que se desconoce lo que ocurrió con ellos. Esta situación altera la tasa real de eventos, ya que asume que ninguno de los pacientes que se perdió presentó la variable de interés.

Otros autores deciden excluir del análisis estadístico a los pacientes que se perdieron en el seguimiento, realizando en consecuencia un análisis por protocolo. No existe una forma ideal de corregir los resultados de un estudio, si tenemos en consideración la tasa de pacientes perdidos. Así, cuantos menos pacientes se pierdan, menos sesgo habrá en los resultados. Una manera de estimar la magnitud en que pueden estar sesgados los resultados, es asignarles el peor valor de la variable de interés a los pacientes perdidos en el grupo intervenido, y valor de la variable de interés al grupo control (análisis del peor escenario). Si la diferencia entre el grupo terapia y el control se mantiene, a pesar de ese ajuste, probablemente la pérdida de pacientes no fue tan importante en el estudio. En cambio, si el efecto de la terapia desaparece o se revierte, probablemente la pérdida de pacientes fue de una magnitud suficiente, como para sesgar considerablemente los resultados.

Si aceptamos que la mayoría de los ECRs tendrán un porcentaje de pérdida de seguimiento de los pacientes randomizados, entonces ¿cuál es la magnitud de pérdida aceptable para considerar que un ECR es válido?. Algunos autores aceptan el 20%, otros menos del 10%. Esta variabilidad de opciones es debida a que el porcentaje de

pérdida aceptable varía con relación a la tasa la variable de interés, que ocurrió en el estudio. Por ejemplo: en un estudio con 2% de mortalidad en el grupo intervenido, y 4% de mortalidad en el grupo control, una pérdida de tan solo 2% de los individuos randomizados, puede alterar significativamente los resultados al hacer un análisis de peor escenario.

Finalmente, es recomendable verificar con los datos entregados en el artículo si efectivamente se utilizó el principio de intención de tratar, cuál fue la tasa de pérdida de pacientes en cada grupo, y las razones de la pérdida o abandono. Con frecuencia los autores mencionan el análisis por intención de tratar en los métodos del estudio, pero muchas veces se aplica de manera inadecuada.

El análisis de los datos de este estudio se ha realizado mediante el principio de intención de tratar, empleándose como herramienta de interpretación de valores perdidos, el método de arrastre del último dato obtenido (*Last Observation Carried Forward*, LOCF), incluyéndose todos los pacientes con la valoración basal y, al menos, otra evaluación, aunque no hubieran finalizado el periodo del estudio.

6.1. Análisis estadístico

6.1.1 Estadística descriptiva

El análisis estadístico incluye datos descriptivos. Los datos cuantitativos se presentan mediante la media y la desviación estándar. Por su parte, las variables absolutas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas

6.1.2. Estadística Inferencial

Pruebas para validez: estimación de parámetros:

- 1.- Análisis de los PRETEST: Se realiza para ver la homogeneidad. Se hace con un ANOVA de un factor por 3 series.
- 2.- Análisis PRE-POST del grupo control. Se realiza mediante una T de Student para muestras relacionadas.

6.1.3. Pruebas para el contraste de hipótesis

- 1.- Estudio del PRE-POST de los grupos del estudio (Madrid, Cataluña, Andalucía). Se realiza con una T de Student, para muestras relacionadas.
- 3.- Prueba de los POSTEST. Se realiza con un ANOVA por 3 series

6.1.3.1. Prueba de Anova de un factor para ver homogeneidad de medias

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ($K > 2$) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. Este contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K 'tratamientos' o 'factores' con respecto a la variable dependiente o de interés:

$$\begin{aligned} H_0: \mu_1 &= \mu_2 = \dots = \mu_K = \mu \\ H_1: \exists \mu_j &\neq \mu \quad j = 1, 2, \dots, K \end{aligned}$$

El Anova requiere el cumplimiento los siguientes supuestos:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homoscedasticidad).

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT), que bajo el supuesto de que H_0 es cierta es una estimación de σ^2 obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes:

- Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
- Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

Las expresiones para el cálculo de los elementos que intervienen en el Anova son las siguientes:

Media Global:	$\bar{X} = \frac{\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}}{n}$
Variación Total:	$SCT = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{X})^2$
Variación Intra-grupos	$SCD = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{X}_j)^2$
Variación Inter-grupos:	$SCE = \sum_{j=1}^K (\bar{X}_j - \bar{X})^2 n_j$

Siendo x_{ij} el i-ésimo valor de la muestra j-ésima; n_j el tamaño de dicha muestra y \bar{X}_j su media

Cuando la hipótesis nula es cierta, $SCE/K-1$ y $SCD/n-K$ son dos estimadores insesgados de la varianza poblacional y el cociente entre ambos se distribuye según una F de

Snedecor, con $K-1$ grados de libertad en el numerador y $N-K$ grados de libertad en el denominador. Por lo tanto, si H_0 es cierta, es de esperar que el cociente entre ambas estimaciones será aproximadamente igual a 1, de forma que se rechazará H_0 si dicho cociente difiere significativamente de 1.

6.1.3.2 Pruebas aplicables cuando existen diferencias entre las medias

Una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las medias, las pruebas de rango post-hoc y las comparaciones múltiples por parejas, permiten determinar qué medias difieren.

Las comparaciones se realizan sobre valores sin corregir. Estas pruebas sólo se utilizan para los factores inter-sujetos. Las pruebas de comparaciones múltiples post hoc se realizan por separado para cada variable dependiente.

En las pruebas de Bonferroni y de la diferencia honestamente significativa de Tukey, se utilizan normalmente pruebas de comparaciones múltiples. La prueba de Bonferroni, basada en el estadístico t de Student, corrige el nivel crítico por el hecho de que se realizan comparaciones múltiples. La prueba t de Sidak ajusta también el nivel de significación y ofrece límites más rígidos que la prueba de Bonferroni. La prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey utiliza el estadístico de rango estudentizado, para hacer todas las comparaciones por parejas entre los grupos y calcula el porcentaje de error del experimento, en relación con el porcentaje de error de todas las comparaciones por parejas. Cuando se contrasta un gran número de parejas de medias, la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey es más potente que la prueba de Bonferroni. Para un número reducido de pares, Bonferroni es más potente.

Para nuestro estudio se ha escogido la prueba de Bonferroni para evaluar si las medias son distintas, una vez que la ANOVA nos lo indicara.

Cuando las varianzas no son iguales, se utiliza la prueba T_2 de Tamhane (prueba conservadora de comparaciones por parejas basada en una prueba t), T_3 de Dunnett (prueba de comparaciones por parejas basada en el módulo máximo estudentizado), prueba de comparaciones por parejas de Games-Howell (a veces liberal) o C de Dunnett (prueba de comparaciones por parejas basada en el rango estudentizado).

Habida cuenta del diseño del estudio y de las características de las variables, en nuestro estudio se ha escogido la T_2 de Tamhane.

6.1.3.3. *T de student para muestras relacionadas*

La prueba estadística t de Student para muestras dependientes es una extensión de la utilizada para muestras independientes. De esta manera, los requisitos que deben satisfacerse son los mismos, excepto la independencia de las muestras; es decir, en esta prueba estadística se exige dependencia entre ambas, en las que hay dos momentos uno antes y otro después. Con ello se da a entender que en el primer período, las observaciones servirán de control o testigo, para conocer los cambios que se susciten después de aplicar una variable experimental. Con la prueba t se comparan las medias y las desviaciones estándar de grupo de datos y se determina si, entre esos parámetros las diferencias son estadísticamente significativas o si sólo son diferencias aleatorias.

6.1.3.4. *Chi cuadrado de Pearson*

En la investigación biomédica nos encontramos con frecuencia con datos o variables de tipo cualitativo, mediante las cuales un grupo de individuos se clasifican en dos o más categorías mutuamente excluyentes. Las proporciones son una forma habitual de expresar frecuencias cuando la variable objeto de estudio tiene dos posibles respuestas, como presentar o no un evento de interés (enfermedad, muerte, curación, etc.). Cuando lo que se pretende es comparar dos o más grupos de sujetos con respecto a una variable categórica, los resultados se suelen presentar a modo de tablas de doble entrada que reciben el nombre de tablas de contingencia. Así, la situación más simple de comparación entre dos variables cualitativas es aquella en la que ambas tienen sólo dos posibles opciones de respuesta (es decir, variables dicotómicas).

La prueba χ^2 permite determinar si dos variables cualitativas están o no asociadas. Si al final del estudio concluimos que las variables no están relacionadas podremos decir con un determinado nivel de confianza, previamente fijado, que ambas son independientes.

El estadístico χ^2 mide la diferencia entre el valor que debiera resultar si las dos variables fuesen independientes y el que se ha observado en la realidad. Cuanto mayor sea esa diferencia (y, por lo tanto, el valor del estadístico), mayor será la relación entre ambas variables. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado convierte cualquier diferencia en positiva. El test χ^2 es así un test no dirigido (test de planteamiento bilateral), que nos indica si existe o no relación entre dos factores pero no en qué sentido se produce tal asociación.

6.1.3.5. *Prueba de los signos de Wilcoxon*

Otra situación muy frecuente es aquella en la que se desea comparar la distribución de una variable X en dos muestras de casos apareados, usualmente sobre los mismos individuos en dos momentos diferentes de tiempo.

La prueba de contraste de hipótesis análoga a la t de Student, en su versión no paramétrica es la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Básicamente, la prueba consiste en ordenar las diferencias de menor a mayor y obtener sus rangos respectivos. A continuación se suman los rangos correspondientes a las diferencias negativas y a las diferencias positivas, es decir cuando la primera observación es mayor que la segunda, y a la inversa, cuando la segunda observación es mayor a la primera. Una vez construido el estadístico de contraste se evalúa a partir de las tablas de Wilcoxon si se encuentra dentro de la región crítica, para decidir si se acepta la hipótesis nula (no hay diferencias en las observaciones apareadas) o se rechaza (si las hay).

III. RESULTADOS

1. PERFIL DEMOGRÁFICO

1.1. Población de referencia

Según datos y estimaciones estadísticas de Naciones Unidas, en el año 2025 la expectativa de vida alcanzará los 81 años para las mujeres en las regiones desarrolladas del mundo occidental. Dado que la edad de aparición de la menopausia permanece invariable e independiente de los avatares históricos, hay que afirmar que muy pronto la mayoría de nuestras mujeres pasarán prácticamente un tercio de sus vidas en la postmenopausia.

Si a estas consideraciones se añade el progresivo envejecimiento de la pirámide poblacional en nuestro país, puede concluirse fácilmente la enorme importancia sanitaria, social e inclusive política que va a recibir la atención a la mujer posmenopáusica en un futuro próximo.

Con respecto a nuestro país, en España, hay más de 22 millones de mujeres y, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la esperanza de vida de nuestras mujeres se sitúa en 82,9 años y se calcula que alcanzará 85,1 años en 2020.

Con respecto a la población de referencia que se ha tomado para este estudio, según el INE, con fecha del 1 de enero de 2006, estaban censadas 4.689.394 mujeres de entre 50-70 años (Tabla I)

Tabla I. Población por edad (año a año) y sexo. Fuente INE.	
Edad	Mujeres
51	270.987
52	270.519
53	269.397
54	252.818
55	248.370
56	259.568
57	272.428
58	249.243
59	239.982
60	252.532
61	240.656
62	237.158

Tabla I. Población por edad (año a año) y sexo. Fuente INE.	
Edad	Mujeres
63	206.110
64	189.950
65	236.220
66	160.906
67	182.210
68	204.276
69	227.989
70	218.075
Total	4.689.394

Si nos fijamos en las CC.AA. donde se ha realizado el estudio podemos ver la distribución poblacional en las Tabla II.

Tabla II. Población por edad (año a año) sexo y CC.AA. Fuente INE.			
Edad	Andalucía	Cataluña	Madrid
51	45.109	44.429	38.305
52	45.495	44.110	38.144
53	44.731	44.318	37.900
54	41.461	41.819	35.656
55	38.450	40.785	35.365
56	41.863	42.783	37.067
57	45.072	45.516	38.988
58	41.140	41.416	35.054
59	38.085	39.093	32.931
60	42.051	41.113	34.603
61	39.426	38.963	33.472
62	40.725	37.701	31.881
63	34.229	32.258	26.899
64	30.348	30.328	24.130
65	39.644	37.941	31.310
66	29.685	21.990	20.090
67	31.123	27.157	23.270
68	34.004	32.787	25.338
69	37.589	35.893	27.558
70	36.157	33.875	25.829
Total	776.387	754.275	633.790

1.2. Perfil socio-cultural

En el estudio se incluyeron 328 mujeres en edad fértil (18-45 años) con una edad media de 53,06 ($\pm 4,8$) años (Tabla III).

Tabla III. Perfil demográfico de las participantes en el estudio.				
Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	42	72	53,06	4,787
Menarquia	9,00	15,00	12,3017	1,41148
Amenorrea	12,00	276,00	47,2931	41,67979
Hijos	0,00	6,00	2,0833	1,13445
Abort	0,00	5,00	,5188	,75122
Lac	0,00	6,00	1,8276	1,17571

La distribución de edades por CC.AA. se refleja en la siguiente figura. Es de destacar el hecho de que en todos los grupos (tratados y control) es predominante el porcentaje de usuarias con edad comprendida entre 46 – 55 años (Figura 1).

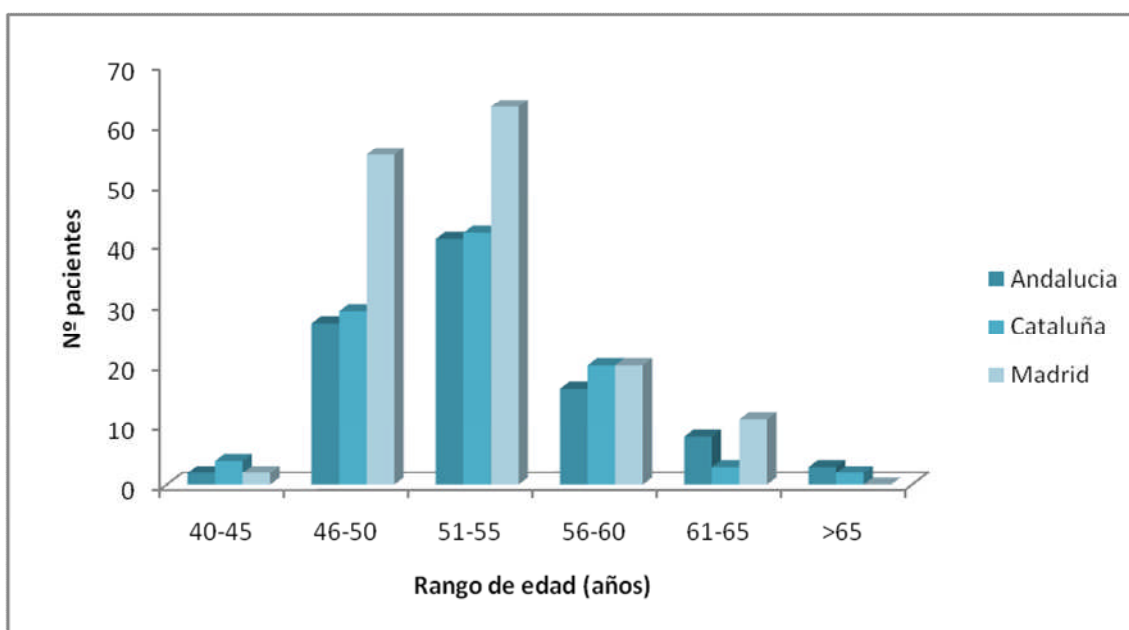


Figura 1. Rango de edad de los distintos grupos del estudio.

Con respecto al estado civil, la mayoría eran mujeres casadas (Figuras 2 y 3), no habiéndose encontrado diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

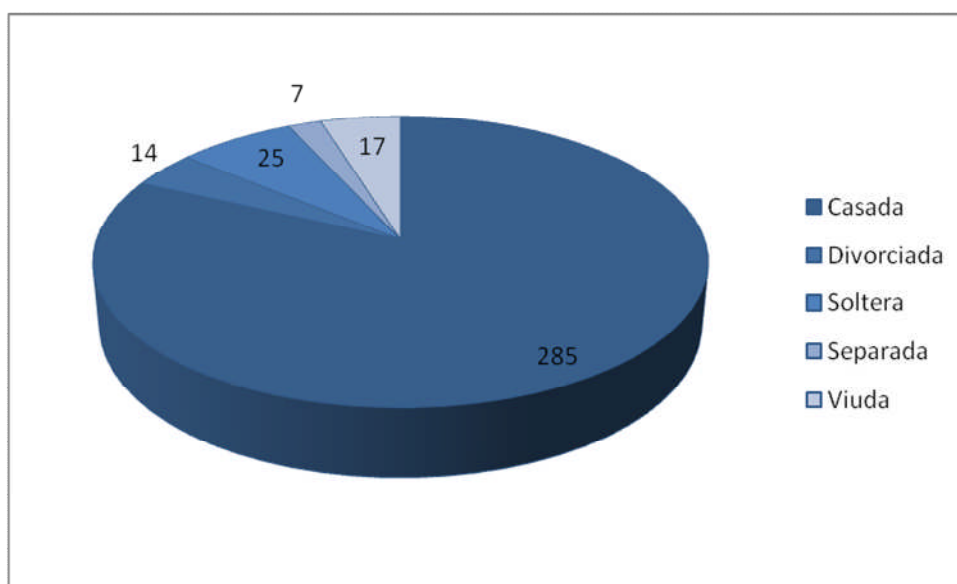


Figura 2. Estado civil (%) de las mujeres incluidas en el estudio.

Esta distribución mayoritaria de las mujeres casadas se mantiene en las tres CC.AA.

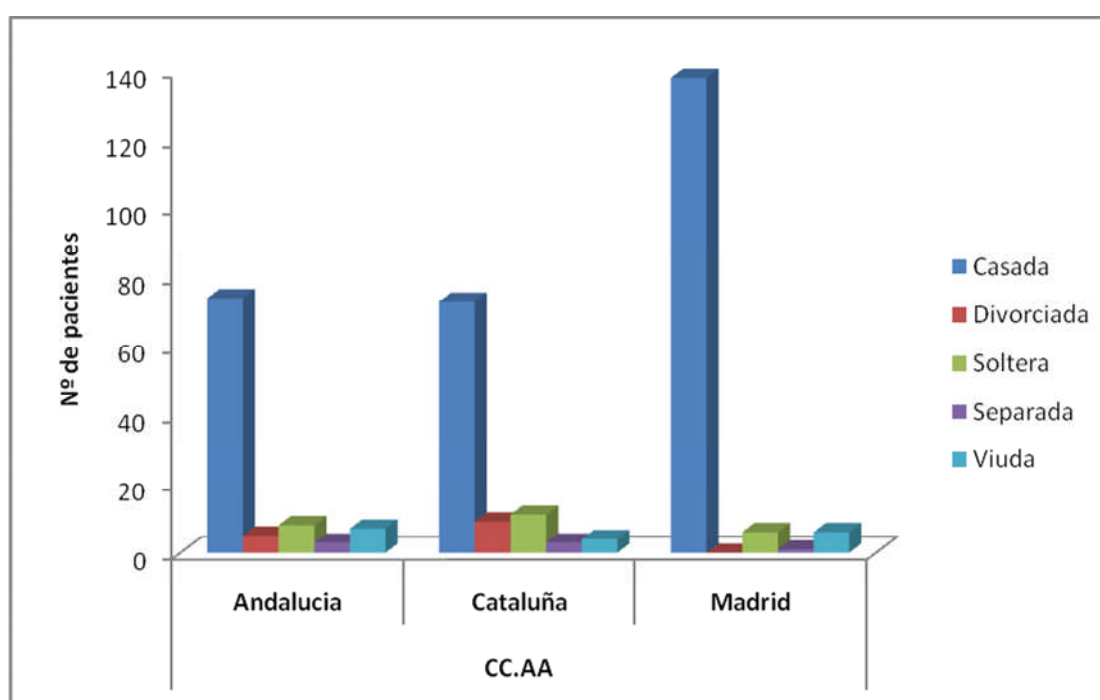


Figura 3. Distribución de las usuarias por estado civil y grupo de tratamiento.

Con respecto al nivel de estudios alcanzados, cabe destacar que más del 95 % (97,3 %) de las participantes incluidas en el estudio tenían completados algún tipo de estudios siendo los mayoritarios los estudios primarios y secundarios, 44 % y 36 % respectivamente (Figura 4).

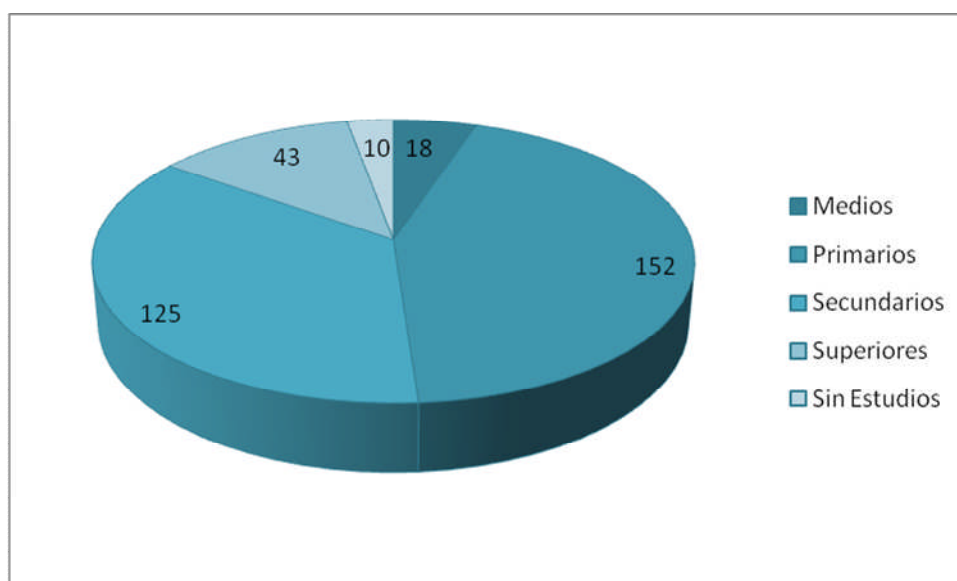


Figura 4. Nivel de estudios realizados (número de pacientes) por las participantes.

En el apartado del número de hijos y abortos, los resultados reflejan que la mayoría de las pacientes han tenido 2 hijos, estando la media situada en $2,08 \pm 1,13$, (Figura 5).

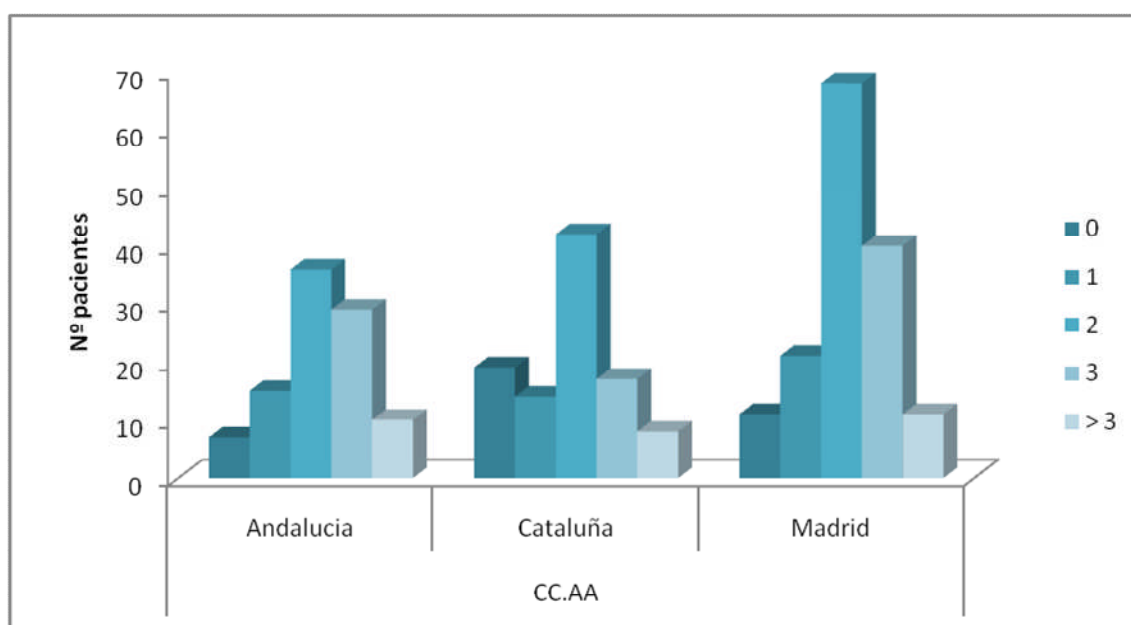


Figura 5. Distribución de las usuarias según el número de hijos y la CC.AA.

En el apartados de lactancias, los resultados eran muy similares al número de hijos, estando situada la media en $1,82 \pm 1,17$ (Figura 6)

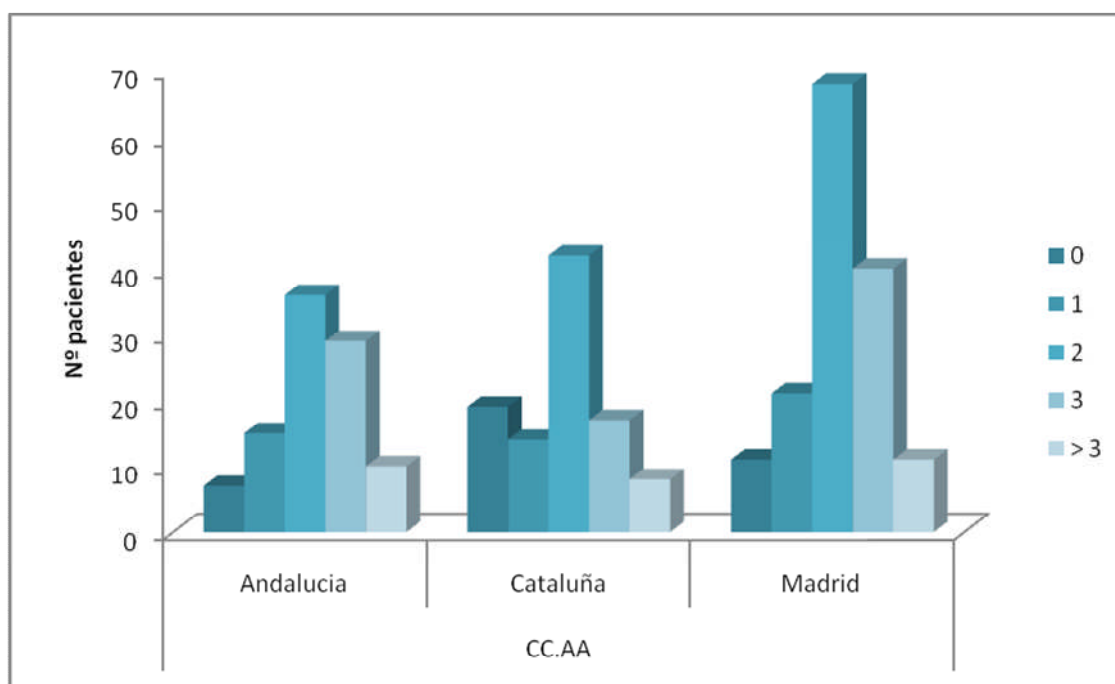


Figura 6. Distribución de las usuarias según el número de lactancias y la CC.AA.

En cuanto al número de abortos, la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio no habían practicado ninguna interrupción voluntaria del embarazo (IVE), excepto en el caso de la CAM, donde casi se igualan el porcentaje de pacientes que no habían practicado ninguna IVE y las que habían practicado uno (Figura 7).

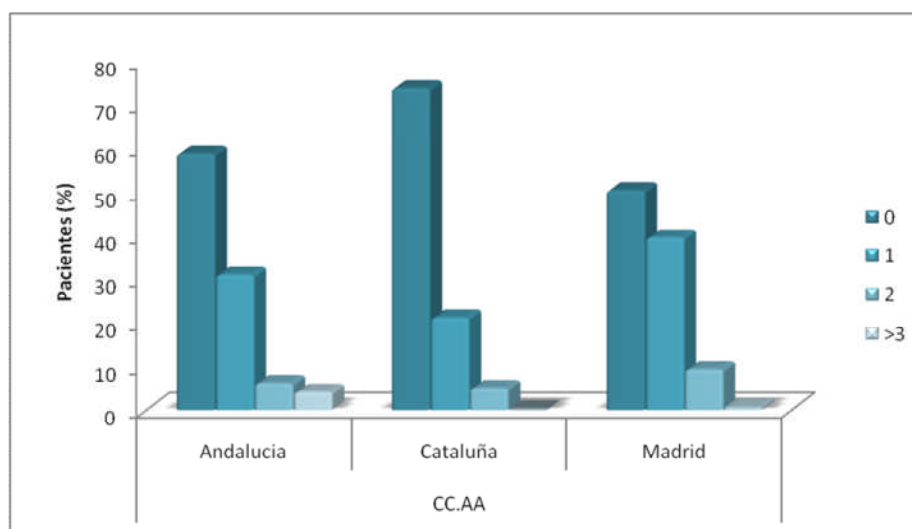


Figura 7. Distribución del número de IVE en las participantes (%) en el estudio.

Con respecto a los antecedentes médicos, cabe destacar que se trata de población sana y los antecedentes más frecuentes eran familiar de primer grado (madre) con cáncer de

mama y depresión, presentando la mayoría de las participantes en el estudio (80 %) antecedentes médicos sin interés relevante.

Por otro lado, con respecto al hábito de fumar, la mayoría de las usuarias eran no fumadoras (64 %) (Tabla IV), no habiéndose encontrado diferencias entre los grupos de tratamiento (Figura 8). Dentro de las fumadoras, éstas reportaron fumar una media de 2,64 cigarrillos diarios.

Tabla IV. Frecuencia y % de fumadoras incluidas en el estudio.		
	Frecuencia	Porcentaje
NO	226	64,9
SI	122	35,1
Total	348	100,0

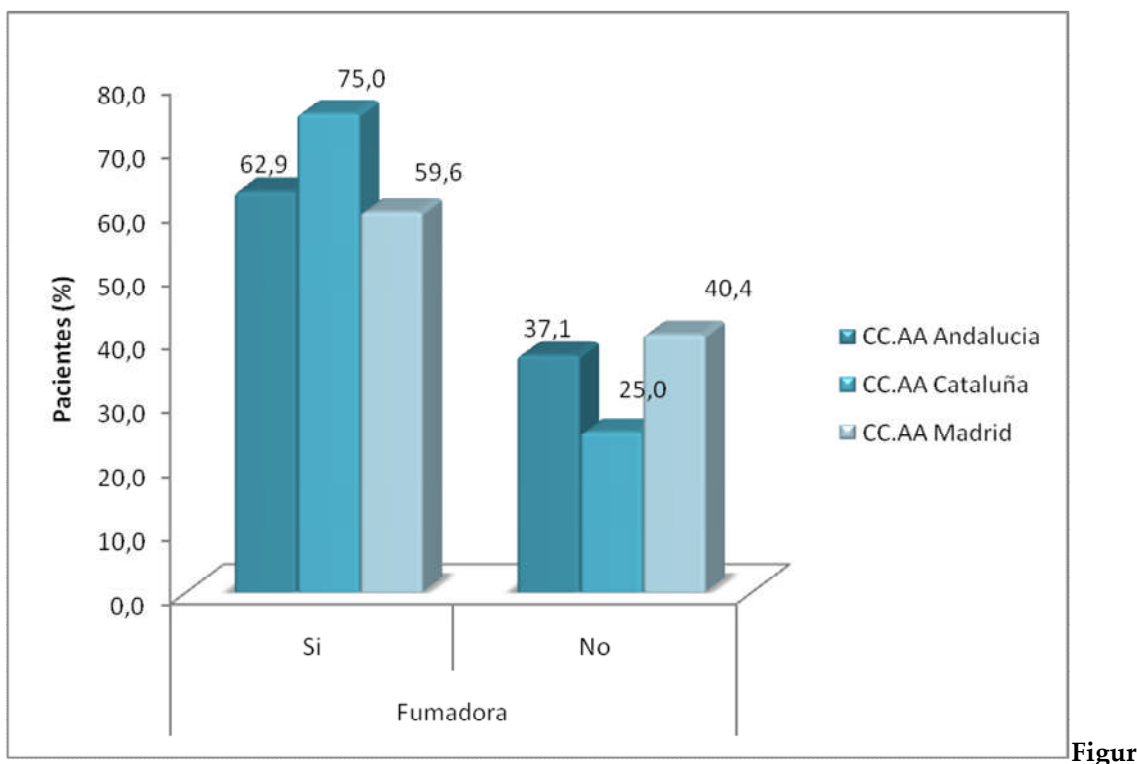


Figura 8. Distribución del hábito tabáquico en función de la CC.AA.

En el análisis de los parámetros antropométricos, como son el peso, la altura y el IMC, los resultados indicaron que no había diferencias entre los distintos grupos. Las pacientes presentaron una altura media de 158,10 cm ($\pm 7,32$) y un peso medio de 68,43 kg ($\pm 13,73$), lo que se traduce en un IMC de 27.37 ($\pm 2,53$).

1.3. Cumplimiento terapéutico

Con respecto al cumplimiento terapéutico, tenemos que tener en cuenta que en el diseño del estudio se había planificado una visita intermedia. A esta visita intermedia acudieron el 86,21 % de las usuarias incluidas en el estudio (Tabla V). Con respecto al abandono del tratamiento cabe destacar que el 70,83 % se le atribuye por no acudir a la consulta de seguimiento (Tabla VI), mientras que por efectos adversos al tratamiento lo hizo el 1,4 %, 2 casos de mastodinia y 1 de efectos adversos gastrointestinales.

En el análisis de la adherencia al tratamiento, cabe destacar que el 70,98 % de las usuarias cumplieron correctamente con la pauta posológica.

Tabla V. Cumplimiento terapéutico en la visita de seguimiento a las 6 semanas.		
	N	%
Sin olvidos	247	70,98
1 olvido / semana	43	12,36
2 ó más olvidos / semana	10	2,87
No ha seguido el tratamiento	48	13,79

Tabla VI. Causas de abandono del tratamiento en la visita de seguimiento a las 6 semanas.			
	N	% relativo*	% total**
No acude a consulta	34	70,83	9,8
Efectos Adversos	4	8,33	1,1
Precio / Reembolso	5	10,42	1,4
Olvidos	3	6,25	0,9
Precepción Falta de Eficacia	2	4,17	0,6
* Con respecto al número de abandonos a las 6 semanas.			
** Con respecto al total de pacientes incluidas en el estudio			

Con respecto a la última visita a las 12 semanas, completaron el estudio el 81,9 % de las pacientes que cumplían los criterios de inclusión (Tabla VII), siendo la causa fundamental de abandono “no acudir a la consulta” (Tabla VIII).

Tabla VII. Cumplimiento terapéutico en la visita de seguimiento a las 6 semanas.		
	N	%
Sin olvidos	226	64,94
1 olvido / semana	56	16,09
2 o más olvidos / semana	3	0,86
No ha seguido el tratamiento	63	18,10

Tabla VIII. Cumplimiento terapéutico en la visita de seguimiento a las 12 semanas

	N	% relativo*	% total**
No acude a la consulta	59	93,65	16,95
Efectos Adversos	1	1,59	0,29
Falta de Eficacia	2	3,17	0,57
Otras causas	1	1,59	0,29
* Con respecto al número de abandonos a las 6 semanas.			
** Con respecto al total de pacientes incluidas en el estudio			

Por grupos de tratamiento (Figura 9), las mejores cumplidoras en la visita intermedia fueron las pacientes de la C.A. de Madrid y las peores las de la C.A de Cataluña.

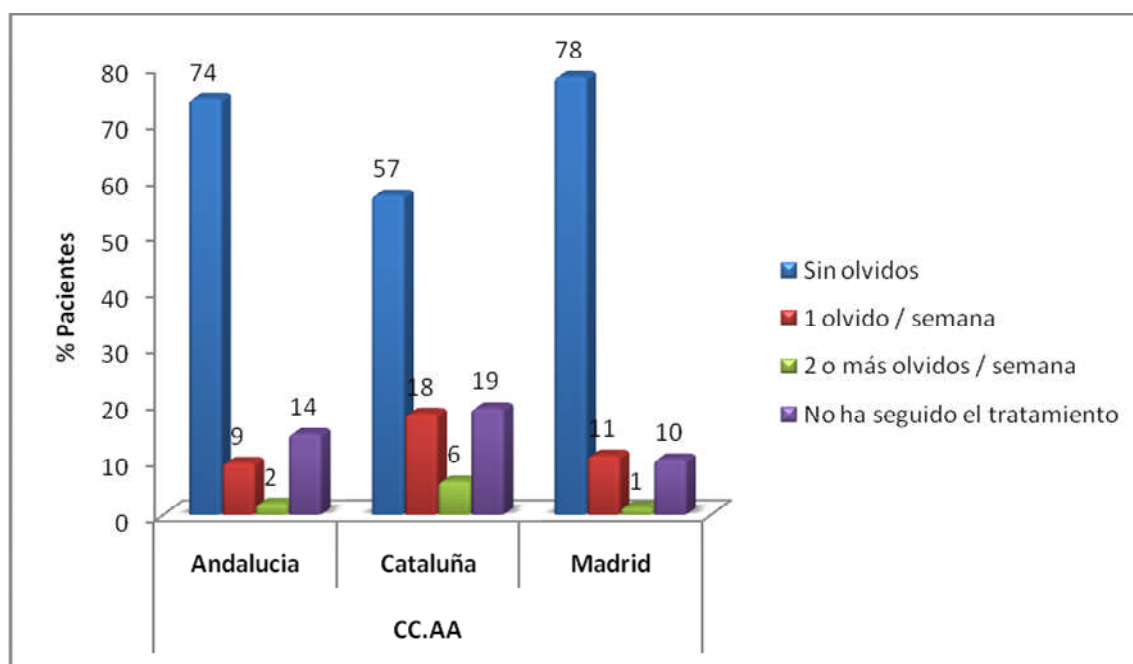


Figura 9. Seguimiento del tratamiento (% pacientes) distribuidas según las CC.AA, en la visita intermedia (6 semanas).

Al final del estudio siguen siendo las pacientes de la C.A. de Cataluña las que más abandonaron el tratamiento, igualándose el cumplimiento perfecto en las pacientes de Madrid y Andalucía (Figura 10).

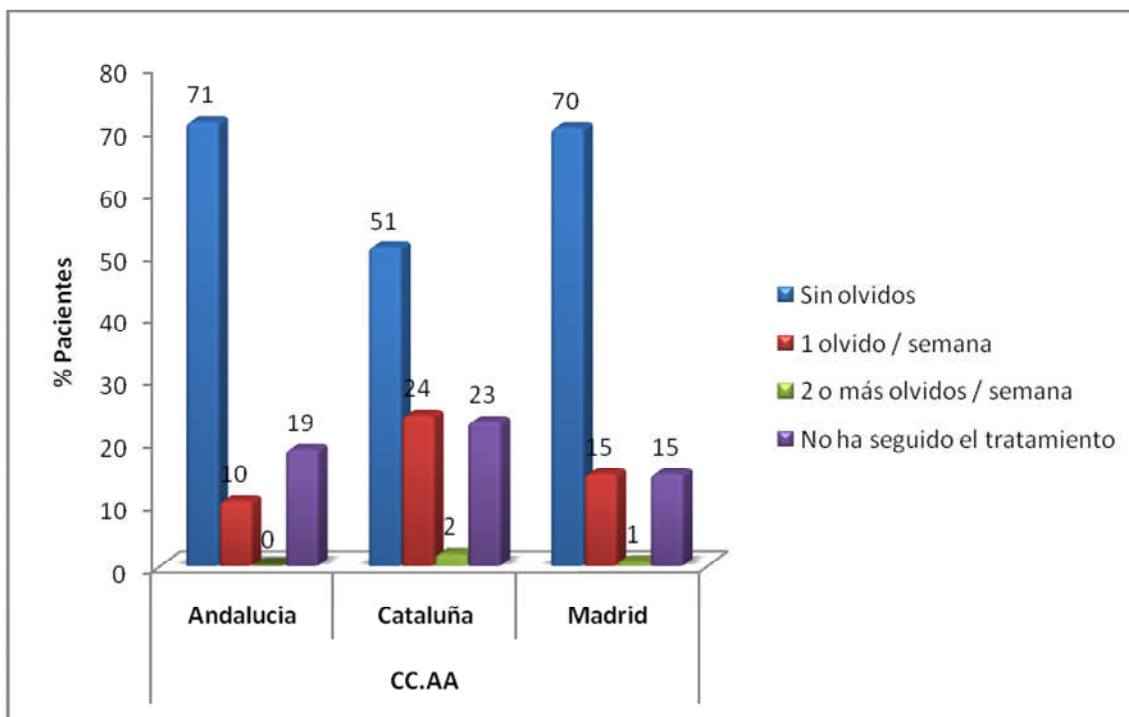


Figura 10. Seguimiento del tratamiento (% pacientes) distribuidas según las CC.AA, en la visita final (12 semanas).

2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE MEDIAS

En los siguientes apartados se resumen los datos de las pruebas de homogeneidad de medias. Para comprobar entre qué grupos se encuentran diferencias, se realiza la prueba de comparaciones múltiples T2 de Tamhane que no asume varianzas iguales. Los resultados mostraron que existían diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para las siguientes medidas:

- Edad Menarquia.
- Número de Abortos.
- Número de Lactancias.
- Item parestesia del índice de Blatt-Kupperman.
- Item mareos del índice de Blatt-Kupperman.
- Item astenia del índice de Blatt-Kupperman.
- Item atralgias del índice de Blatt-Kupperman.
- Item cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.
- Item palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.
- Item coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.
- Concentración de Colesterol HDL en sangre.
- Concentración de Triglicéridos en sangre.
- Concentración de GOT en sangre.

2.1. Pruebas de homogeneidad para la variable: edad menarquía

Tabla IX. Estadísticos descriptivos para la variable menarquía.

	N	Media	Desv Tip	Error típico	IC 95 %		Min	Máx
					Lim Inf	Lim Sup		
And	97	12,83	8,73	0,89	11,07	14,58	0,00	96,00
Cat	100	15,09	10,62	1,07	12,99	17,19	0,00	96,00
Mad	151	12,49	4,39	0,36	11,79	13,19	0,00	50,00
Total	348	13,33	7,93	0,43	12,49	14,16	0,00	96,00

En la valoración de la variable edad de menarquía mediante la prueba ANOVA (Tabla X) se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,029$).

Tabla X. Resultados de la ANOVA para la variable menarquía.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	441,051	2	220,526	3,562	,029
Intra-grupos	21361,946	345	61,919		
Total	21802,997	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni se observó una diferencia estadísticamente significativa en la valoración de la variable menarquía, en el grupo de Andalucía vs Cataluña y Madrid y en el grupo de Madrid vs Cataluña (Tabla XI).

Tabla XI. Comparaciones múltiples -Variable dependiente: Menarquía.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC 95 %	
						Lim Inf	Lim Sup
Bonferroni	And	Cat	-0,86*	0,26	0,00	-1,49	-0,24
		Mad	-0,08*	0,24	1,00	-0,66	0,49
	Cat	And	0,86*	0,26	0,00	0,24	1,49
		Mad	0,78*	0,24	0,00	0,21	1,34
	Mad	And	0,08	0,24	1,00	-0,49	0,66
		Cat	-0,78*	0,24	0,00	-1,34	-0,21

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.*

2.2. Pruebas de homogeneidad para la variable: número de abortos

Los datos se reflejan en la Tabla XII.

Tabla XII. Estadísticos descriptivos para la variable número de abortos.

	N	Media	Desv Tip	Error típico	IC 95 %		Min	Máx
					Lim inf	Lim sup		
And	97	0,5773	0,87601	0,08895	0,4008	0,7539	0,00	5,00
Cat	99	0,3131	0,56508	0,05679	0,2004	0,4258	0,00	2,00
Mad	149	0,6174	0,74975	0,06142	0,4961	0,7388	0,00	5,00
Total	345	0,5188	0,75122	0,04044	0,4393	0,5984	0,00	5,00

En la valoración de la variable número de abortos mediante la prueba ANOVA (Tabla XIII) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,005$).

Tabla XIII. Resultados de la ANOVA para la variable numero de abortos.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5,970	2	2,985	5,425	0,005
Intra-grupos	188,158	342	0,550		
Total	194,128	344			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni se observa una diferencia estadísticamente significativa en la valoración de la variable número de abortos, en el grupo de Andalucía vs Cataluña y en el grupo de Madrid vs Cataluña (Tabla XIV).

Tabla XIV.- Comparaciones múltiples. Variable dependiente: Número de Abortos.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC 95 %	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	,26419(*)	,10597	,039	,0093	,5191
		Mad	-,04013	,09677	1,000	-,2729	,1927
	Cat	And	-,26419(*)	,10597	,039	-,5191	-,0093
		Mad	-,30432(*)	,09618	,005	-,5357	-,0729
	Mad	And	,04013	,09677	1,000	-,1927	,2729
		Cat	,30432(*)	,09618	,005	,0729	,5357

*La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

2.3. Pruebas de homogeneidad para la variable: numero de lactancias

Los resultados se expresan en la Tabla XV.

Tabla XV. Estadísticos descriptivos para la variable número de lactancias.								
	N	Media	Desv Tip	Error típico	IC 95 %		Min	Máx
					Lim Inf	Lim Sup		
And	97	1,9691	1,14067	,11582	1,7392	2,1990	,00	4,00
Cat	100	1,5800	1,39393	,13939	1,3034	1,8566	,00	6,00
Mad	151	1,9007	1,01163	,08233	1,7380	2,0633	,00	5,00
Total	348	1,8276	1,17571	,06302	1,7036	1,9515	,00	6,00

En la valoración de la variable numero de lactancias mediante la prueba ANOVA (Tabla XVI), se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,04$).

Tabla XVI. Resultados de la ANOVA para la variable numero de lactancias.					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8,878	2	4,439	3,253	,040
Intra-grupos	470,777	345	1,365		
Total	479,655	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane no se observaron diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable número de lactancias entre los distintos grupos (Tabla XVII).

Tabla XVII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: Número de lactancias.							
	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC. 95 %	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	,38907	,16647	,060	-,0114	,7896
		Mad	,06841	,15200	1,000	-,2973	,4341
	Cat	And	-,38907	,16647	,060	-,7896	,0114
		Mad	-,32066	,15061	,102	-,6830	,0417
	Mad	And	-,06841	,15200	1,000	-,4341	,2973
		Cat	,32066	,15061	,102	-,0417	,6830
Tamhane	And	Cat	,38907	,18123	,096	-,0475	,8257
		Mad	,06841	,14210	,950	-,2739	,4108
	Cat	And	-,38907	,18123	,096	-,8257	,0475
		Mad	-,32066	,16189	,141	-,7111	,0698

Mad	And	-,06841	,14210	,950	-,4108	,2739
	Cat	,32066	,16189	,141	-,0698	,7111

2.4. Prueba de homogeneidad para la variable: Ítem parestesia del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XVIII. Estadísticos descriptivos para la variable: Ítem parestesia del índice de Blatt-Kupperman.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC . 95 %		Min	Máx
					Lim inf	Lim sup		
And	97	2,14	2,046	,208	1,73	2,56	0	8
Cat	100	1,80	1,853	,185	1,43	2,17	0	8
Mad	151	3,03	1,598	,130	2,78	3,29	0	6
Total	348	2,43	1,881	,101	2,23	2,63	0	8

En la valoración del ítem parestesias mediante la prueba ANOVA (Tabla XIX), se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XIX. Resultados de la ANOVA para la variable ítem parestesia.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	102,531	2	51,266	15,724	,000
Intra-grupos	1124,814	345	3,260		
Total	1227,345	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni no se observan diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable parestesia basal entre los distintos el grupo de Madrid vs a los otros dos grupos (Tabla XX).

Tabla XX. Comparaciones múltiples – Variable dependiente: parestesias.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	,38907	,16647	,060	-,0114	,7896
		Mad	,06841	,15200	1,000	-,2973	,4341
	Cat	And	-,38907	,16647	,060	-,7896	,0114
		Mad	-,32066	,15061	,102	-,6830	,0417
	Mad	And	-,06841	,15200	1,000	-,4341	,2973
		Cat	,32066	,15061	,102	-,0417	,6830
Tamhane	And	Cat	,38907	,18123	,096	-,0475	,8257
		Mad	,06841	,14210	,950	-,2739	,4108
	Cat	And	-,38907	,18123	,096	-,8257	,0475

	Mad	-,32066	,16189	,141	-,7111	,0698
Mad	And	-,06841	,14210	,950	-,4108	,2739
	Cat	,32066	,16189	,141	-,0698	,7111

2.5. Prueba de homogeneidad para la variable: Ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XXI. Estadísticos descriptivos para la variable : Ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC. 95 %.		Mín	Máx
					Lim inf	Lim sup		
And	97	,87	1,441	,146	,58	1,16	0	6
Cat	100	,64	1,133	,113	,42	,86	0	4
Mad	151	1,54	1,540	,125	1,29	1,78	0	6
Total	348	1,09	1,457	,078	,94	1,25	0	6

En la valoración del ítem mareos mediante la prueba ANOVA (Tabla XXII) se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XXII. Resultados de la ANOVA para la variable mareos.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	55,210	2	27,605	13,968	,000
Intra-grupos	681,847	345	1,976		
Total	737,057	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observaron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la variable mareos basales entre Madrid y los grupos de Cataluña y Andalucía (Tabla XXIII).

Tabla XXIII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: Ítem Mareos-basal del índice de Blatt-Kupperman.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Dif Med (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
Bonferroni	And	Cat	,226	,200	,780	-,26	,71
		Mad	-,670(*)	,183	,001	-1,11	-,23
	Cat	And	-,226	,200	,780	-,71	,26
		Mad	-,896(*)	,181	,000	-1,33	-,46
	Mad	And	,670(*)	,183	,001	,23	1,11
		Cat	,896(*)	,181	,000	,46	1,33
Tamhane	And	Cat	,226	,185	,532	-,22	,67
		Mad	-,670(*)	,193	,002	-1,13	-,21

Cat	And	-,226	,185	,532	-,67	,22
	Mad	-,896(*)	,169	,000	-1,30	-,49
Mad	And	,670(*)	,193	,002	,21	1,13
	Cat	,896(*)	,169	,000	,49	1,30

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

2.6. Prueba de homogeneidad para la variable: Ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XXIV. Estadísticos descriptivos para la variable : Ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC al 95%		Min	Máx
					Lim inf	Lim sup		
And	97	1,45	1,090	,111	1,23	1,67	0	3
Cat	100	1,38	,940	,094	1,19	1,57	0	3
Mad	151	1,94	,810	,066	1,81	2,07	0	4
Total	348	1,64	,966	,052	1,54	1,75	0	4

En la valoración del ítem de astenia mediante la prueba ANOVA (Tabla XXV) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XXV. Resultados de la ANOVA para la variable Ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	23,751	2	11,876	13,654	,000
Intra-grupos	300,065	345	,870		
Total	323,816	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tahmane se observan diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable astenia basal entre Madrid y los grupos de Cataluña y Andalucía (Tabla XXVI).

Tabla XXVI. Comparaciones múltiples. Variable dependiente: Astenia basal del índice de Blatt-Kupperman.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
Bonferroni	And	Cat	,074	,133	1,000	-,25	,39
		Mad	-,487(*)	,121	,000	-,78	-,19
	Cat	And	-,074	,133	1,000	-,39	,25
		Mad	-,560(*)	,120	,000	-,85	-,27
	Mad	And	,487(*)	,121	,000	,19	,78
		Cat					

Tamhane	And	Cat	,560(*)	,120	,000	,27	,85
		Cat	,074	,145	,942	-,28	,42
	Cat	Mad	-,487(*)	,129	,001	-,80	-,18
		And	-,074	,145	,942	-,42	,28
	Mad	Mad	-,560(*)	,115	,000	-,84	-,28
		And	,487(*)	,129	,001	,18	,80
		Cat	,560(*)	,115	,000	,28	,84
* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.							

2.7. Prueba de homogeneidad para la variable: Ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XXVII. Estadísticos descriptivos para la variable : Ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
And	97	1,63	1,112	,113	1,40	1,85	0	3
Cat	100	1,46	,989	,099	1,26	1,66	0	3
Mad	151	1,91	,848	,069	1,78	2,05	0	3
Total	348	1,70	,985	,053	1,60	1,81	0	3

En la valoración del ítem de atralgias mediante la prueba ANOVA (Tabla XXVIII) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,001$).

Tabla XXVIII. Resultados de la ANOVA para la variable Ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	13,154	2	6,577	7,017	,001
Intra-grupos	323,360	345	,937		
Total	336,514	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tahmane se observan diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la variable atralgias basal entre Madrid y Cataluña (Tabla XXIX).

Tabla XXIX. Comparaciones múltiples. Variable dependiente: Ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	,169	,138	,665	-,16	,50
		Mad	-,285	,126	,073	-,59	,02
	Cat	And	-,169	,138	,665	-,50	,16
		Mad	-,454(*)	,125	,001	-,75	-,15
	Mad	And	,285	,126	,073	-,02	,59
		Cat	,454(*)	,125	,001	,15	,75
Tamhane	And	Cat	,169	,150	,598	-,19	,53
		Mad	-,285	,132	,095	-,60	,03
	Cat	And	-,169	,150	,598	-,53	,19
		Mad	-,454(*)	,121	,001	-,74	-,16
	Mad	And	,285	,132	,095	-,03	,60
		Cat	,454(*)	,121	,001	,16	,74

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

2.8. Prueba de homogeneidad para la variable: Ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XXX. Estadísticos descriptivos para la variable : Ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC al 95%		Mínimo	Máximo
					Lin Inf	Lim Sup		
And	97	1,00	1,021	,104	,79	1,21	0	3
Cat	100	,74	1,011	,101	,54	,94	0	4
Mad	151	1,65	,759	,062	1,53	1,77	0	4
Total	348	1,21	,994	,053	1,10	1,31	0	4

En la valoración del ítem de cefaleas mediante la prueba ANOVA (Tabla XXXI) se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XXXI. Resultados de la ANOVA para la variable Ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	55,466	2	27,733	33,264	,000
Intra-grupos	287,637	345	,834		
Total	343,103	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observan diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la variable cefaleas basal entre Madrid, Andalucía y Cataluña (Tabla XXXII).

Tabla XXXII. Comparaciones múltiples. Variable dependiente: Ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.							
	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
Bonferroni	And	Cat	,260	,130	,139	-,05	,57
		Mad	-,649(*)	,119	,000	-,93	-,36
	Cat	And	-,260	,130	,139	-,57	,05
		Mad	-,909(*)	,118	,000	-1,19	-,63
	Mad	And	,649(*)	,119	,000	,36	,93
		Cat	,909(*)	,118	,000	,63	1,19
Tamhane	And	Cat	,260	,145	,206	-,09	,61
		Mad	-,649(*)	,121	,000	-,94	-,36
	Cat	And	-,260	,145	,206	-,61	,09
		Mad	-,909(*)	,118	,000	-1,19	-,62
	Mad	And	,649(*)	,121	,000	,36	,94
		Cat	,909(*)	,118	,000	,62	1,19

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

2.9. Prueba de homogenidad para la variable: Ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XXXIII. Estadísticos descriptivos para la variable : Ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	ICI 95%		Min	Max
					Lim inf	Lim sup		
And	97	1,15	1,064	,108	,94	1,37	0	3
Cat	100	,81	,907	,091	,63	,99	0	3
Mad	151	1,82	,590	,048	1,73	1,92	0	3
Total	348	1,34	,943	,051	1,25	1,44	0	3

En la valoración del ítem de palpitaciones mediante la prueba ANOVA (Tabla XXXIV) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XXXIV. Resultados de la ANOVA para la variable Ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	66,378	2	33,189	47,268	,000
Intra-grupos	242,243	345	,702		
Total	308,621	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observaron diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la variable palpitaciones basal entre Andalucía y Cataluña (Tabla XXXV).

Tabla XXXV. Comparaciones múltiples-Variable dependiente: Ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
Bonferroni	And	Cat	,345(*)	,119	,012	,06	,63
		Mad	-,667(*)	,109	,000	-,93	-,40
	Cat	And	-,345(*)	,119	,012	-,63	-,06
		Mad	-1,011(*)	,108	,000	-1,27	-,75
	Mad	And	,667(*)	,109	,000	,40	,93
		Cat	1,011(*)	,108	,000	,75	1,27
Tamhane	And	Cat	,345(*)	,141	,046	,00	,68
		Mad	-,667(*)	,118	,000	-,95	-,38
	Cat	And	-,345(*)	,141	,046	-,68	,00
		Mad	-1,011(*)	,103	,000	-1,26	-,76
	Mad	And	,667(*)	,118	,000	,38	,95
		Cat	1,011(*)	,103	,000	,76	1,26
* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.							

2.10. Prueba de homogeneidad para la variable: Ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman

Tabla XXXVI. Estadísticos descriptivos para la variable : Ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC al 95%		Min	Máx
					Lim inf	Lim sup		
And	97	,81	,972	,099	,62	1,01	0	3
Mad	100	,85	,869	,087	,68	1,02	0	3
Cat	151	1,34	,672	,055	1,23	1,45	0	3
Total	348	1,05	,857	,046	,96	1,14	0	3

En la valoración del ítem de coitalgias mediante la prueba ANOVA (Tabla XXXVII) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XXXVII. Resultados de la ANOVA para la variable Ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	21,884	2	10,942	16,189	,000
Intra-grupos	233,185	345	,676		
Total	255,069	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observan diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable coitalgias basal entre Cataluña y el resto de CC.AA. (Tabla XXXVIII).

Tabla XXXVIII. Comparaciones múltiples-Variable dependiente: ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	-,036(*)	,117	1,000	-,32	,25
		Mad	-,523(*)	,107	,000	-,78	-,27
	Cat	And	,036(*)	,117	1,000	-,25	,32
		Mad	-,488(*)	,106	,000	-,74	-,23
	Mad	And	,523(*)	,107	,000	,27	,78
		Cat	,488(*)	,106	,000	,23	,74
Tamhane	And	Cat	-,036(*)	,131	,990	-,35	,28
		Mad	-,523(*)	,113	,000	-,80	-,25
	Cat	And	,036(*)	,131	,990	-,28	,35
		Mad	-,488(*)	,103	,000	-,74	-,24
	Mad	And	,523(*)	,113	,000	,25	,80
		Cat	,488(*)	,103	,000	,24	,74

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

2.11. Prueba de homogeneidad para la variable: Concentración de colesterol HDL en sangre

Tabla XXXIX. Estadísticos descriptivos para la variable : concentración de colesterol HDL.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC al 95%		Min	Max
					Lim inf	Lim sup		
And	197	58,72	20,446	2,076	54,60	62,84	0	132
Cat	100	59,66	20,848	2,085	55,52	63,80	0	132

Mad	151	47,60	20,322	1,654	44,33	50,86	0	171
Total	348	54,16	21,248	1,139	51,92	56,40	0	171

En la valoración del colesterol HDL mediante la prueba ANOVA (Tabla XL) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XL. Resultados de la ANOVA para la variable concentración de colesterol HDL.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	11549,382	2	5774,691	13,729	,000
Intra-grupos	145114,282	345	420,621		
Total	156663,664	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observan diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable concentración de colesterol HDL basal entre Madrid y el resto de CC.AA. (Tabla XLI).

Tabla XLI . Comparaciones múltiples - Variable dependiente: concentración de colesterol HDL basal

Diferencia de medias						IC al 95%	
	(I) Grupo	(J) Grupo	(I-J)	Error típico	Sig.	Lim inf	Lim sup
Bonferroni	And	Cat	-,938	2,923	1,000	-7,97	6,09
		Mad	11,126(*)	2,669	,000	4,71	17,55
	Cat	And	,938	2,923	1,000	-6,09	7,97
		Mad	12,064(*)	2,644	,000	5,70	18,43
	Mad	And	-11,126(*)	2,669	,000	-17,55	-4,71
		Cat	-12,064(*)	2,644	,000	-18,43	-5,70
Tamhane	And	Cat	-,938	2,942	,984	-8,02	6,15
		Mad	11,126(*)	2,654	,000	4,74	17,52
	Cat	And	,938	2,942	,984	-6,15	8,02
		Mad	12,064(*)	2,661	,000	5,66	18,47
	Mad	And	-11,126(*)	2,654	,000	-17,52	-4,74
		Cat	-12,064(*)	2,661	,000	-18,47	-5,66
* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.							

2.12. Prueba de homogeneidad para la variable: Concentración de triglicéridos en sangre

Tabla XLII. Estadísticos descriptivos para la variable concentración de TG basal.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC 95 %		Min	Máx
					Lim inf	Lim sup		
And	97	134,89	75,368	7,652	119,70	150,08	0	600
Mad	100	118,67	51,466	5,147	108,46	128,88	0	222
Cat	151	171,52	59,816	4,868	161,91	181,14	0	315
Total	348	146,12	66,386	3,559	139,12	153,12	0	600

En la valoración del colesterol TG mediante la prueba ANOVA (Tabla XLIII), se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XLIII. Resultados de la ANOVA para la variable concentración de TG basal.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	185034,155	2	92517,078	23,745	,000
Intra-grupos	1344229,531	345	3896,317		
Total	1529263,687	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observaron diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable concentración de TG basal entre Madrid y el resto de CC.AA (Tabla XLIII).

Tabla XLIV. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: concentración de TG basal.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC 95 %	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	16,217	8,896	,208	-5,18	37,62
		Mad	-36,637(*)	8,122	,000	-56,18	-17,10
	Cat	And	-16,217	8,896	,208	-37,62	5,18
		Mad	-52,853(*)	8,048	,000	-72,21	-33,49
	Mad	And	36,637(*)	8,122	,000	17,10	56,18
		Cat	52,853(*)	8,048	,000	33,49	72,21
Tamhane	And	Cat	16,217	9,222	,223	-6,02	38,46
		Mad	-36,637(*)	9,069	,000	-58,51	-14,77
	Cat	And	-16,217	9,222	,223	-38,46	6,02
		Mad	-52,853(*)	7,084	,000	-69,89	-35,82
	Mad	And	36,637(*)	9,069	,000	14,77	58,51
		Cat	52,853(*)	7,084	,000	35,82	69,89

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

2.13. Prueba de homogeneidad para la variable: Concentración de GOT en sangre

Tabla XLV. Estadísticos descriptivos para la variable concentración de GOT basal.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC 95 %		Mínimo	Máximo
					Lim inf	Lim sup		
And	97	27,98	13,883	1,410	25,18	30,78	0	63
Cat	100	24,05	12,939	1,294	21,48	26,62	0	75
Mad	151	33,76	15,868	1,291	31,21	36,31	0	75
Total	348	29,36	15,067	,808	27,77	30,95	0	75

En la valoración del colesterol GOT mediante la prueba ANOVA (Tabla XLVI) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p=0,000$).

Tabla XLVI. Resultados de la ANOVA para la variable concentración de GOT basal.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5929,975	2	2964,987	14,042	,000
Intra-grupos	72846,126	345	211,148		
Total	78776,101	347			

Tras la aplicación de la prueba de Bonferroni y Tamhane se observaron diferencias estadísticamente significativa en la valoración de la variable concentración de GOT basal entre Madrid y el resto de CC.AA. (Tabla XLVII).

Tabla XLVII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: concentración de GOT basal.

	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim sup	Lim inf
Bonferroni	And	Cat	3,929	2,071	,176	-1,05	8,91
		Mad	-5,782(*)	1,891	,007	-10,33	-1,23
	Cat	And	-3,929	2,071	,176	-8,91	1,05
		Mad	-9,712(*)	1,873	,000	-14,22	-5,20
	Mad	And	5,782(*)	1,891	,007	1,23	10,33
		Cat	9,712(*)	1,873	,000	5,20	14,22
Tamhane	And	Cat	3,929	1,913	,119	-,68	8,54
		Mad	-5,782(*)	1,912	,008	-10,38	-1,18
	Cat	And	-3,929	1,913	,119	-8,54	,68
		Mad	-9,712(*)	1,828	,000	-14,11	-5,32

Mad	And	5,782(*)	1,912	,008	1,18	10,38
	Cat	9,712(*)	1,828	,000	5,32	14,11

* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

3. GRUPO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos y bioquímicos, incluidos en el estudio de las usuarias incluidas en el grupo de tratamiento con el preparado de isoflavonas de soja en el grupo de la C.A. de Andalucía. En la siguientes tablas se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s-12 s, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

3.1. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los parámetros antropométricos

En la siguiente tabla, se resumen los datos de la prueba T para las visitas basal-6s, basal-12s y 6s-12s, para muestras relacionadas de las variables antropométricas (Tabla XLVIII).

Tabla XLVIII– Prueba T de muestras relacionadas.									
		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC		t	gl	Sig. (bilateral)
					Sup	Inf			
Basal - 6 s	Peso	-1,862	9,254	1,022	-3,896	,171	-1,822	96	,072
	IMC	-,721	3,711	,410	-1,536	,094	-1,759	96	,082
	TAD	6,415	33,586	3,709	-,965	13,794	1,730	96	,088
	TAS	4,341	20,506	2,265	-,164	8,847	1,917	96	,059
Basal – 12s	Peso	-1,521	4,825	,533	-2,581	-,460	-2,854	96	,005*
	IMC	-,596	1,879	,207	-1,008	-,183	-2,872	96	,005*
	TAD	5,122	30,871	3,409	-1,661	11,905	1,502	96	,137
	TAS	4,061	19,188	2,119	-,155	8,277	1,916	96	,059
6 s - 12 s	Peso	,341	9,037	,998	-1,644	2,327	,342	96	,733
	IMC	,125	3,672	,406	-,681	,932	,309	96	,758
	TAD	-1,293	31,128	3,438	-8,132	5,547	-,376	96	,708
	TAS	-,280	19,595	2,164	-4,586	4,025	-,130	96	,897
* La diferencia significativa al nivel de $p<0,05$.									

3.1.1. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas

Peso

Como se puede observar en la Figura 11, tras 6 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de peso de 1.862 kg, sin significación estadística.

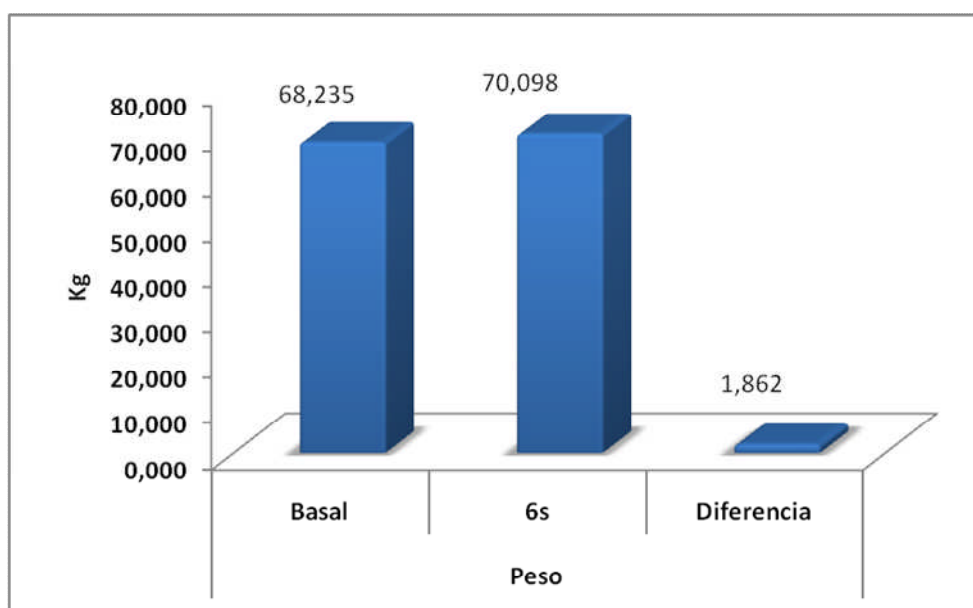


Figura 11. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 6 semanas de tratamiento.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante las 6 semanas de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 12, tras 6 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento del IMCI de 0,721, sin significación estadística.

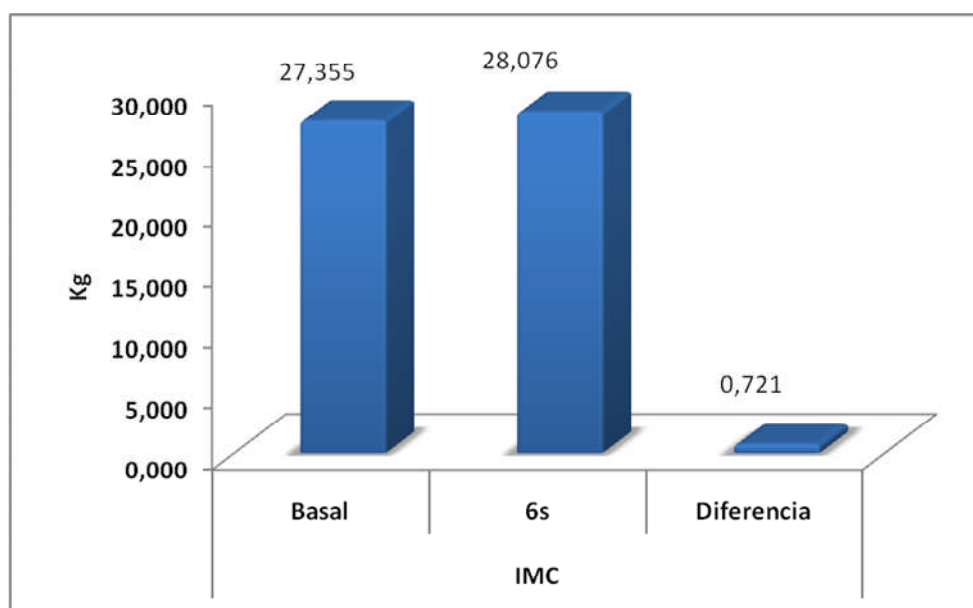


Figura 12. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 6 semanas de tratamiento.

3.1.2. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos en el periodo 6 semanas – 12 semanas

Peso

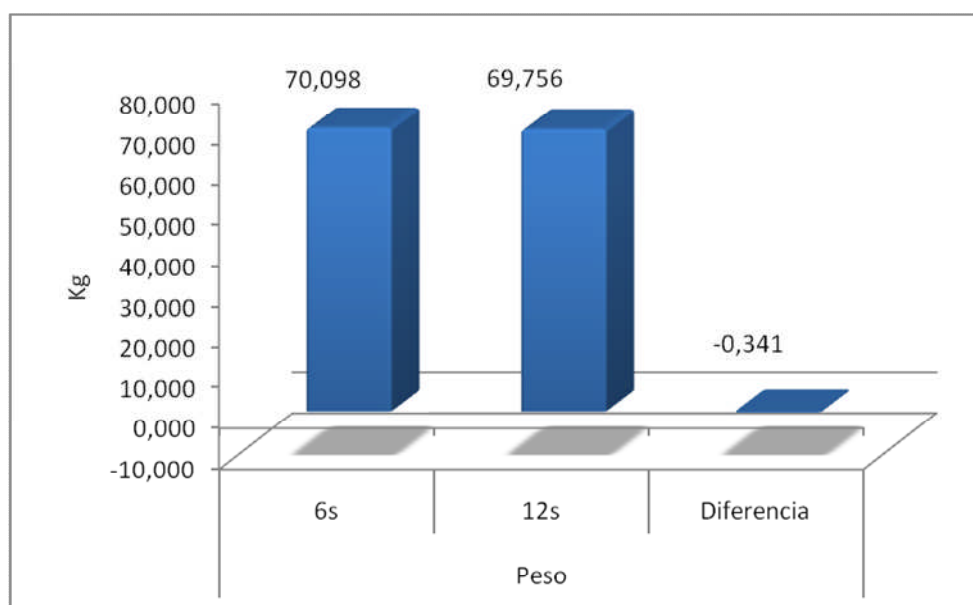


Figura 13. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 6 semanas de tratamiento.

Como se puede observar en la Figura 13, en el periodo 6 semanas – 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una ligera disminución del peso de 0,341 kg, sin significación estadística.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante este periodo de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 14, en el periodo 6 semanas 12 – semanas de tratamiento con isoflavonas se objetivó una disminución del IMC de 0,125, sin significación estadística.

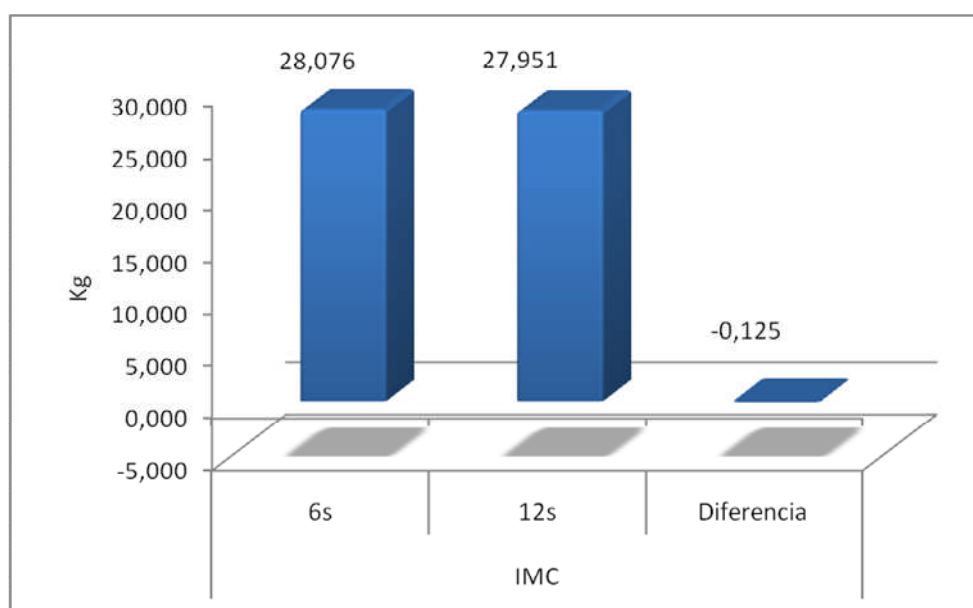


Figura 14. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 12 semanas de tratamiento.

3.1.3. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas

Peso

Como se puede observar en la Figura 15, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de peso de 1.521kg ($p < 0,05$).

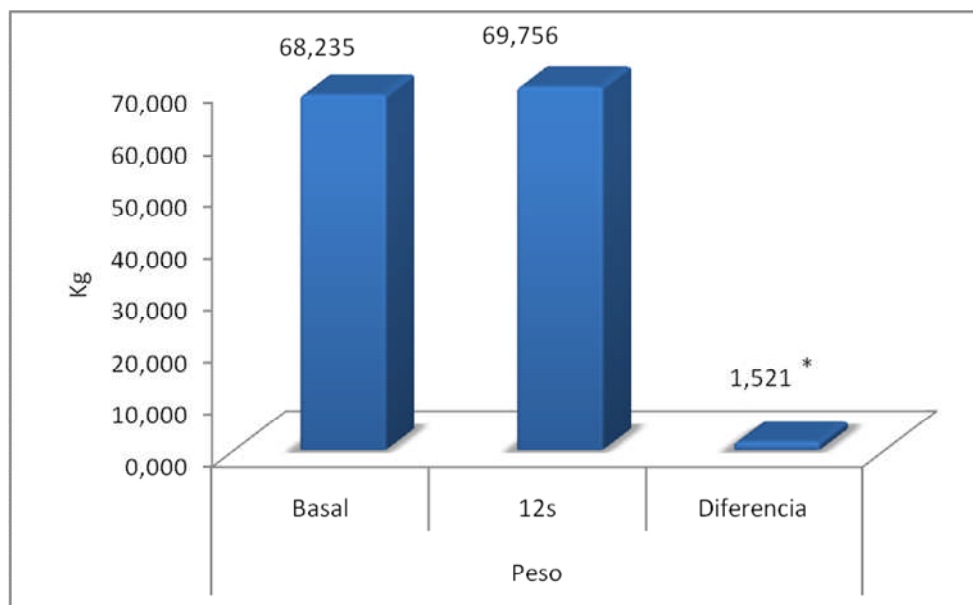


Figura 15. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 12 semanas de tratamiento.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante las 12 semanas de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 16, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento del IMC de 0,596, sin significación estadística.

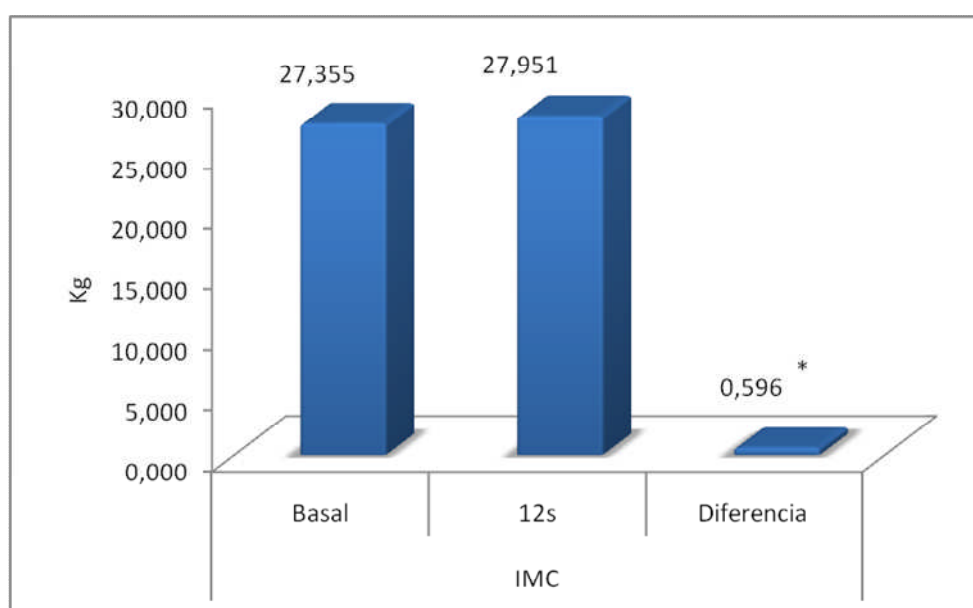


Figura 16. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 12 semanas de tratamiento.

3.2. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el índice de Blatt-Kupperman

En la siguientes Tablas (XLIX, L y LI) se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s-12 s, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el índice de Blatt Kupperman.

Tabla XLIX– Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 semanas-

	Diferencias relacionadas			95% IC		t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sup	Inf			
Sofocos	3,485	3,260	0,331	2,828	4,142	10,527	96,000	0,000*
Parestesia	0,371	4,700	0,477	-0,576	1,318	0,778	96,000	0,439*
Insomnio	1,619	1,642	0,167	1,288	1,950	9,707	96,000	0,000*
Nerviosismo	1,505	1,786	0,181	1,145	1,865	8,300	96,000	0,000*
Tristeza	0,928	1,775	0,180	0,570	1,286	5,148	96,000	0,000*
Mareos	0,392	1,204	0,122	0,149	0,634	3,205	96,000	0,002*
Astenia	0,722	0,955	0,097	0,529	0,914	7,445	96,000	0,000*
Atralgias	0,660	0,934	0,095	0,472	0,848	6,956	96,000	0,000*
Cefaleas	0,464	0,723	0,073	0,318	0,610	6,323	96,000	0,000*
Palpitaciones	0,588	0,875	0,089	0,411	0,764	6,614	96,000	0,000*
Coitalgias	0,299	0,664	0,067	0,165	0,433	4,434	96,000	0,000*
Total	14,309	9,123	0,926	12,471	16,148	15,447	96,000	0,000*

* La diferencia significativa al nivel de $p<0,05$.

Tabla L – Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 12 semanas

	Diferencias relacionadas			95% IC		t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sup	Inf			
Sofocos	5,340	3,221	0,327	4,691	5,989	16,330	96,000	0,000*
Parestesia	1,546	2,010	0,204	1,141	1,952	7,575	96,000	0,000*
Insomnio	2,495	1,803	0,183	2,131	2,858	13,624	96,000	0,000*
Nerviosismo	2,320	2,034	0,207	1,910	2,729	11,233	96,000	0,000*
Tristeza	1,639	2,001	0,203	1,236	2,042	8,068	96,000	0,000*
Mareos	0,598	1,389	0,141	0,318	0,878	4,239	96,000	0,000*
Astenia	1,082	1,048	0,106	0,871	1,294	10,178	96,000	0,000*
Atralgias	1,124	1,083	0,110	0,906	1,342	10,223	96,000	0,000*
Cefaleas	0,763	0,899	0,091	0,582	0,944	8,360	96,000	0,000*
Palpitaciones	0,876	0,971	0,099	0,681	1,072	8,888	96,000	0,000*
Coitalgias	0,443	0,854	0,087	0,271	0,615	5,115	96,000	0,000*
Total	18,227	10,279	1,044	16,155	20,298	17,464	96,000	0,000*

* La diferencia significativa al nivel de $p<0,05$.

Tabla LI – Prueba T de muestras relacionadas: Inicio 6 semanas vs 12 semanas.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC				
				Sup	Inf			
Sofocos	1,856	2,010	0,204	1,450	2,261	9,091	96,000	0,000*
Parestesia	1,175	4,739	0,481	0,220	2,130	2,442	96,000	0,016*
Insomnio	0,876	1,333	0,135	0,608	1,145	6,476	96,000	0,000*
Nerviosismo	0,814	1,446	0,147	0,523	1,106	5,548	96,000	0,000*
Tristeza	0,711	1,274	0,129	0,454	0,968	5,497	96,000	0,000*
Mareos	0,206	0,989	0,100	0,007	0,405	2,054	96,000	0,043*
Astenia	0,361	0,695	0,071	0,221	0,501	5,113	96,000	0,000*
Atralgias	0,464	0,817	0,083	0,299	0,629	5,591	96,000	0,000*
Cefaleas	0,299	0,562	0,057	0,186	0,412	5,239	96,000	0,000*
Palpitaciones	0,289	0,594	0,060	0,169	0,408	4,783	96,000	0,000*
Coitalgias	0,144	0,595	0,060	0,024	0,264	2,389	96,000	0,019*
Total	3,918	5,459	0,554	2,817	5,018	7,067	96,000	0,000*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

3.2.1. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas

Ítem Sofocos

Como se puede observar en la Figura 17, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 3,48 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt-kupperman.

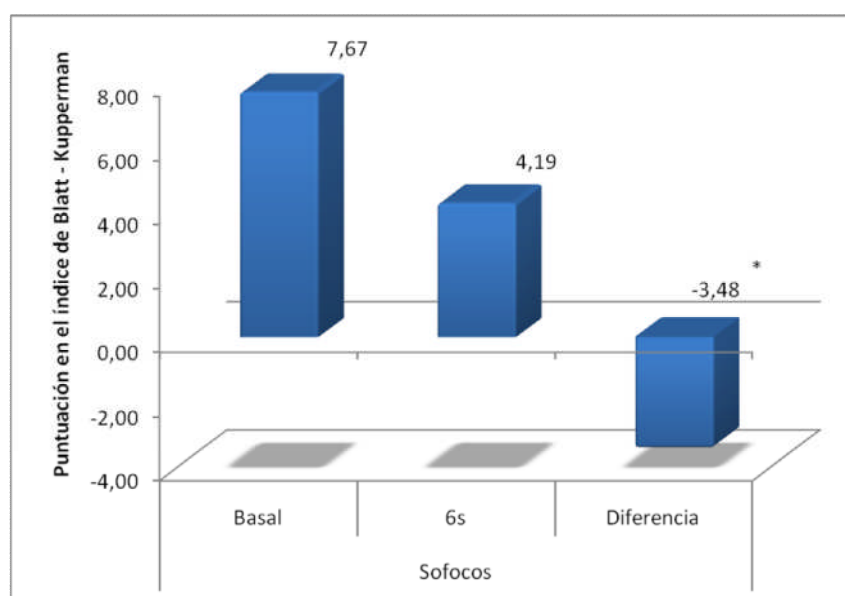


Figura 17. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem parestesias

Como se puede observar en la Figura 18, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,37 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem parestesias del índice de Blatt-kupperman.

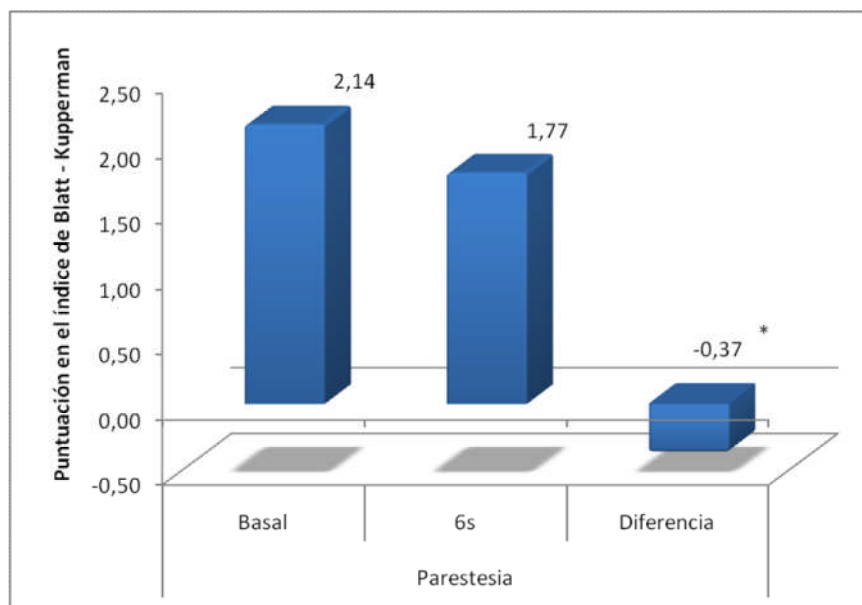


Figura 18. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem parestesia a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

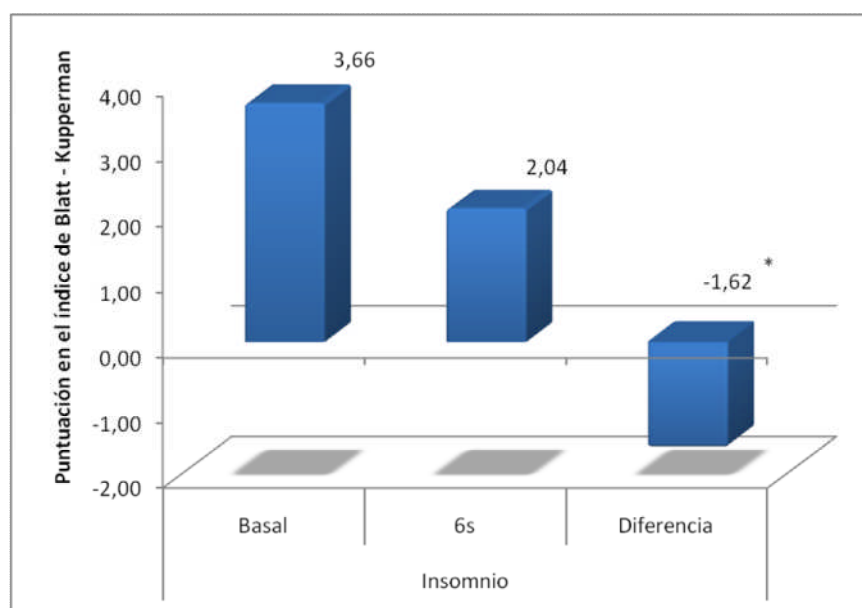
Ítem insomnio

Figura 19. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem insomnio a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$) (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,62 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem insomnio del índice de Blatt-Kupperman (Figura 19).

Ítem nerviosismo

Como se puede observar en la Figura 20, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,51 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem nerviosismo del índice de Blatt-Kupperman.

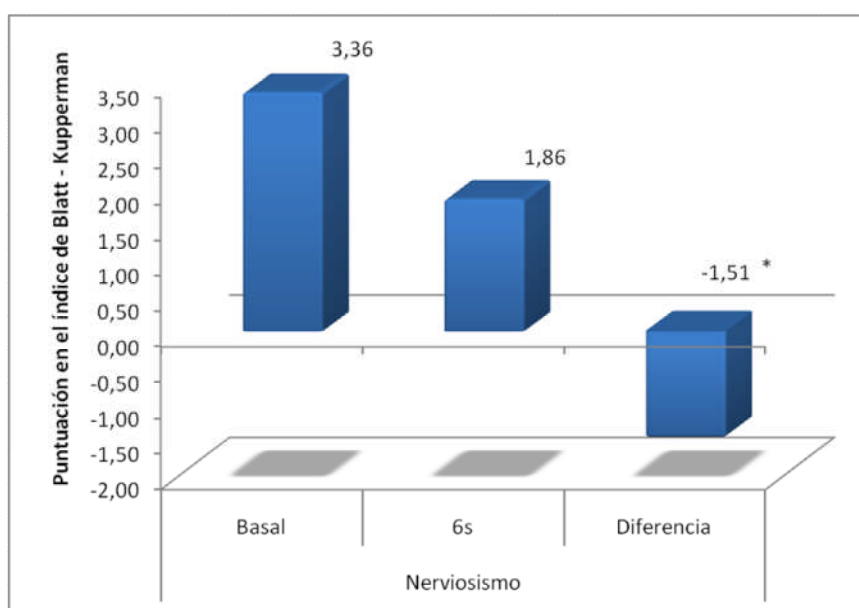


Figura 20. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem nerviosismo a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem tristeza

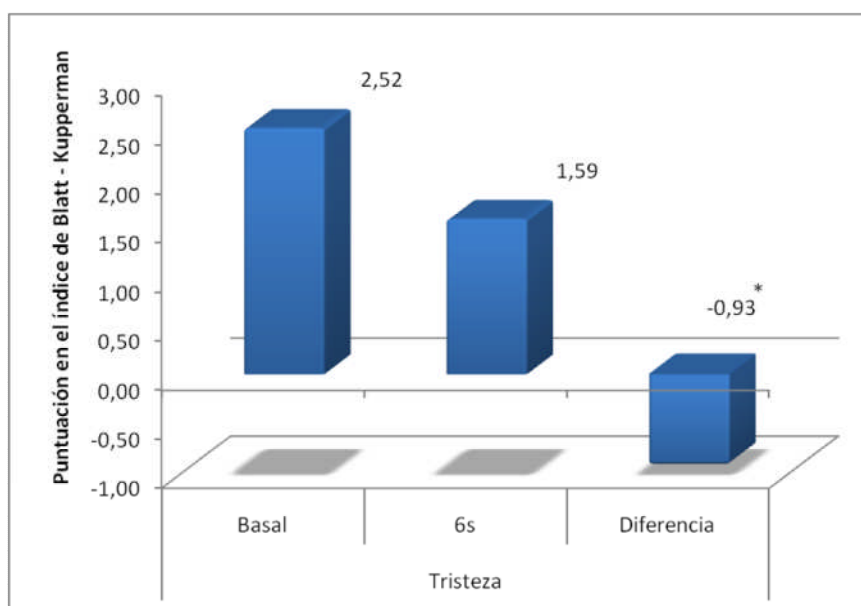


Figura 21. Efectos en el ítem tristeza a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 21, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,93 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem tristeza del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem mareos

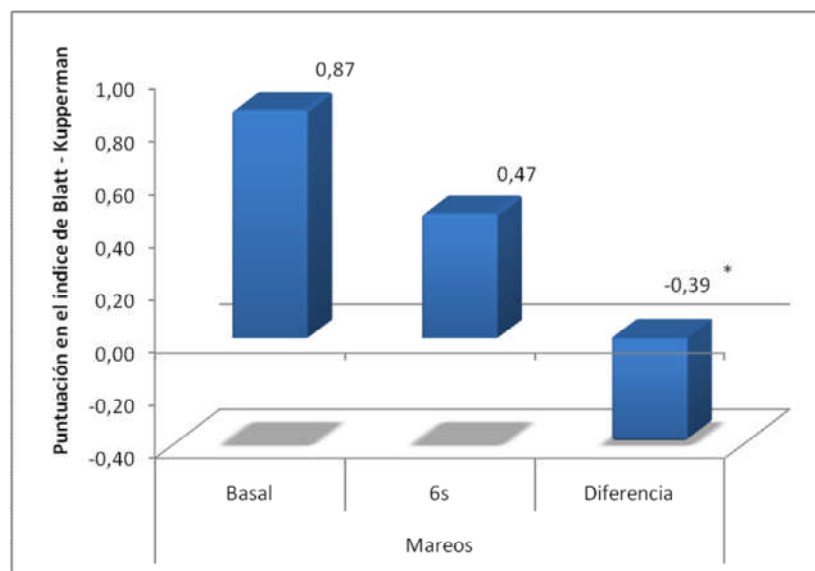


Figura 22. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem mareos a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la figura 22, la administración del preparado de isoflavonas de soja reduce en 0,39 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem astenia

Como se puede observar en la Figura 23, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,72 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman.

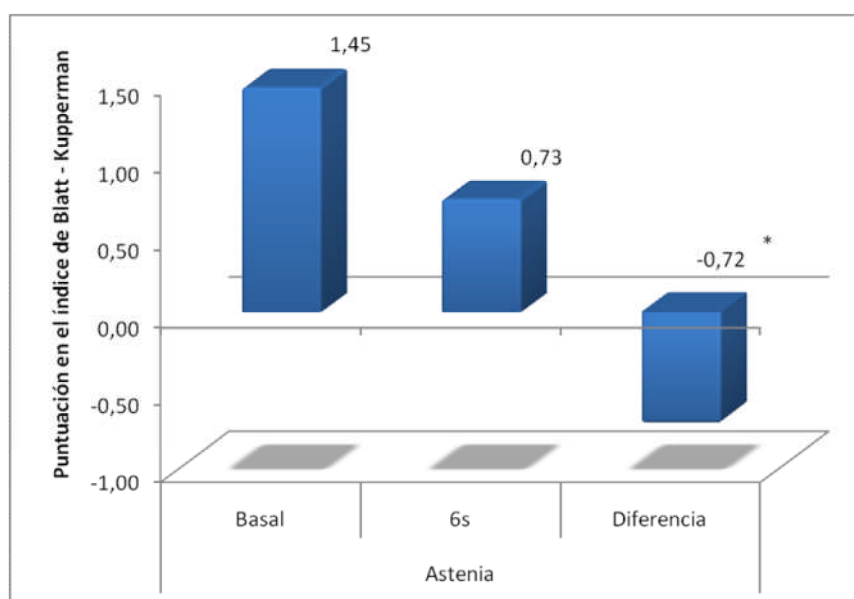


Figura 23. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem astenia a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem atralgias

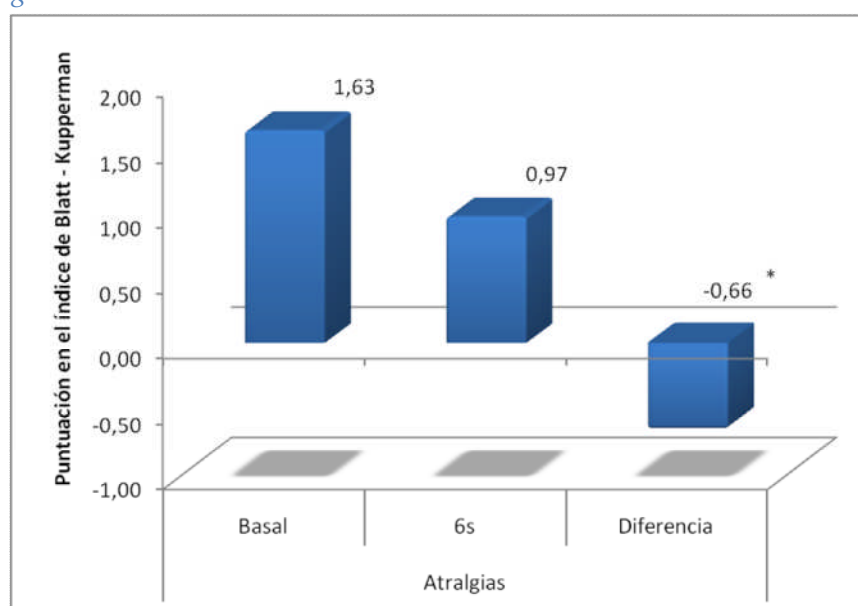


Figura 24. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem atralgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 24, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,66 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem cefaleas

Como se puede observar en la Figura 25, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,46 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

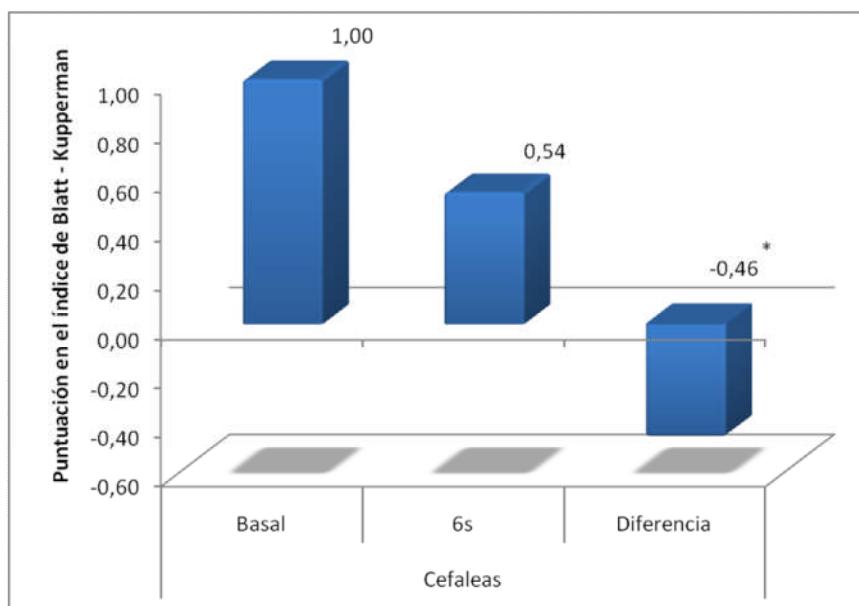


Figura 25. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem cefaleas a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem palpitaciones

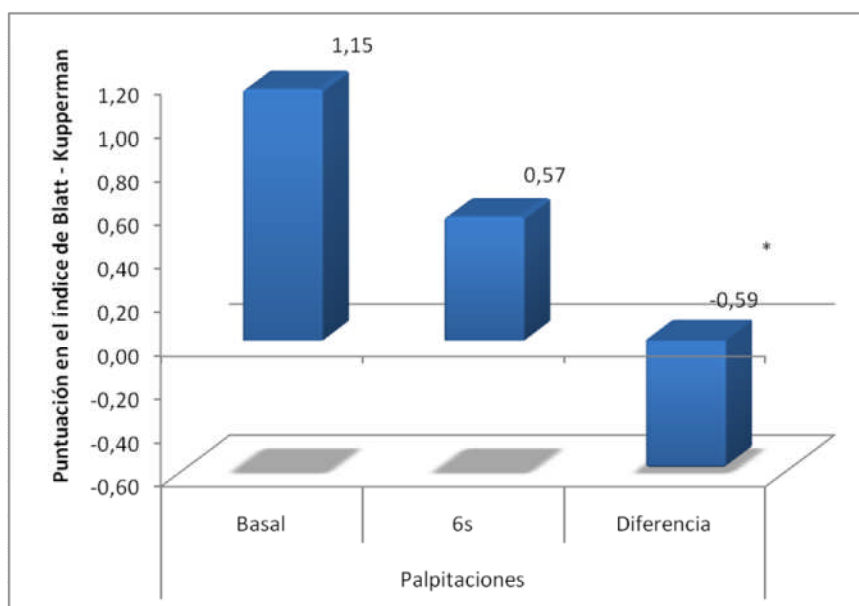


Figura 26. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem palpitaciones a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 26, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,59 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem coitalgias

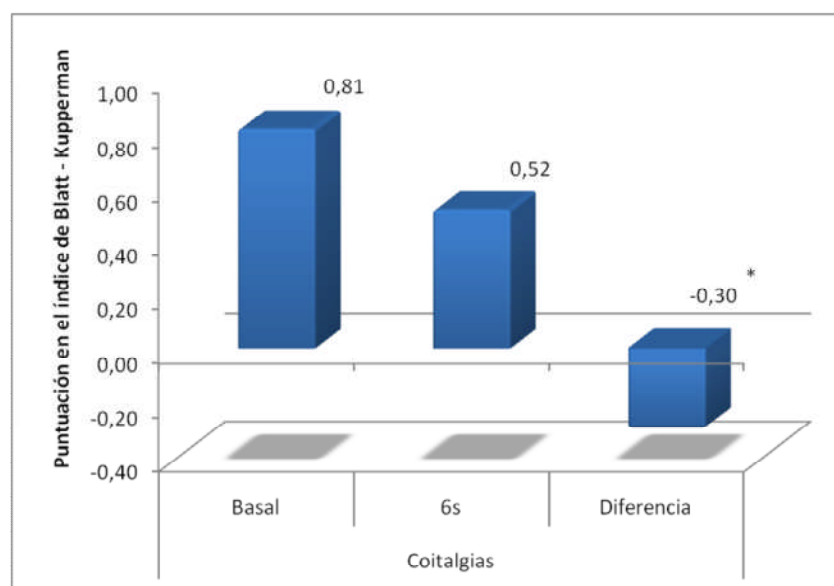


Figura 27. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem coitalgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 27, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,30 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

Puntuación total de índice de Blatt-Kupperman

Como se puede observar en la Figura 28, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 14,31 puntos ($p<0,05$), la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman.

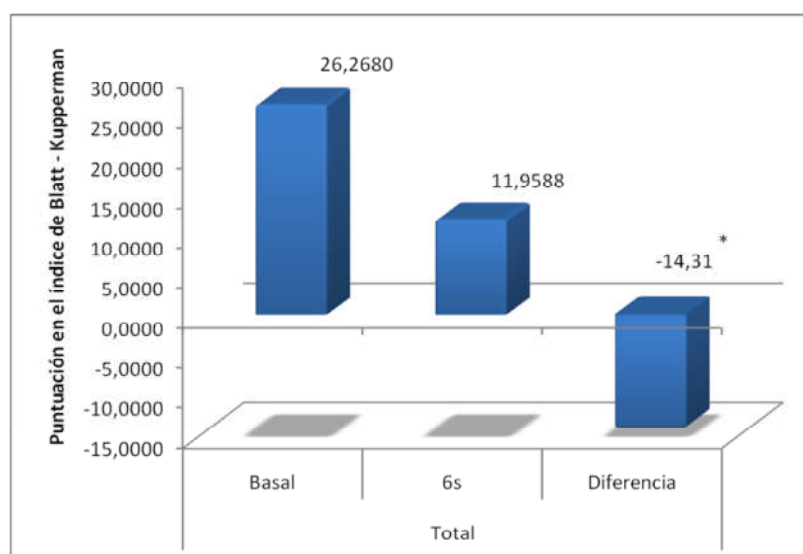


Figura 28. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

3.2.2. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas

Ítem Sofocos

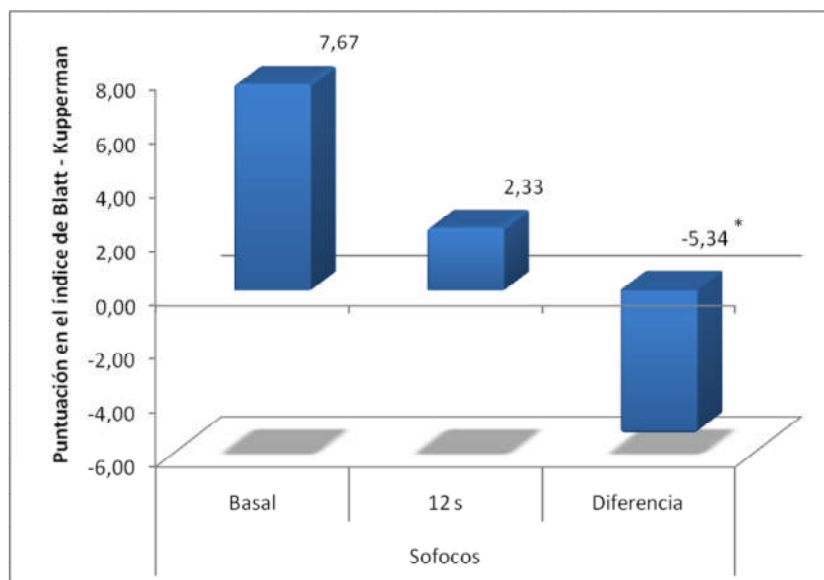


Figura 29. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 29, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 5,34 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem parestesias

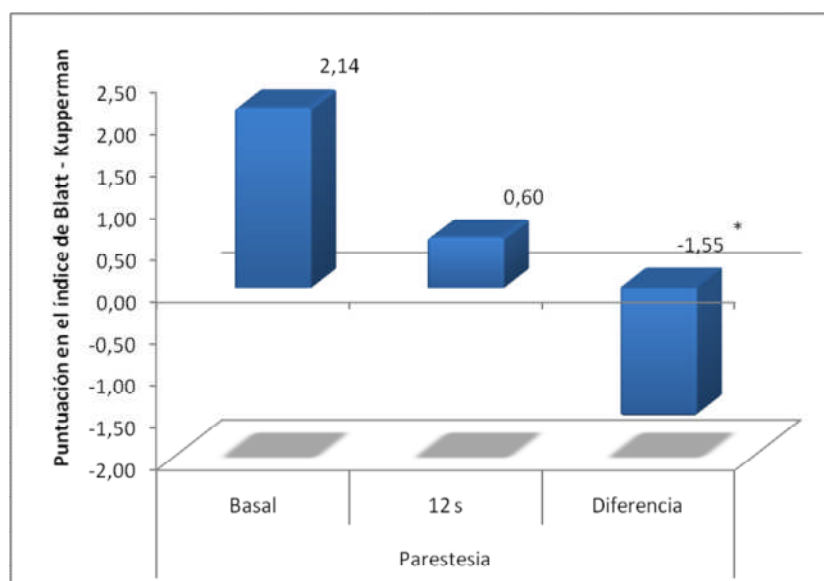


Figura 30. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem parestesia a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 30, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,55 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem parestesia del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem insomnio

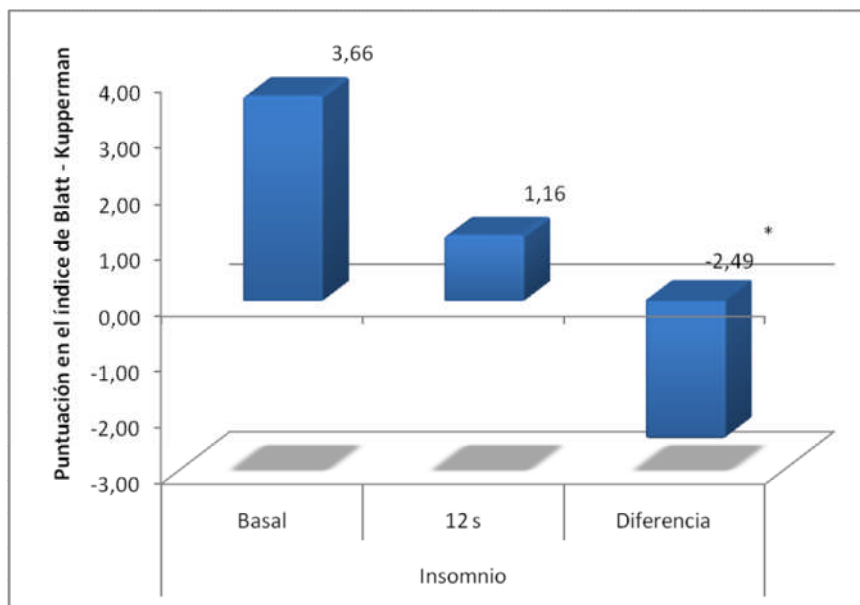


Figura 31. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem insomnio a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 2,49 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem insomnio del índice de Blatt-Kupperman (Figura 31).

Ítem nerviosismo

Como se puede observar en la Figura 32, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 2,32 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem nerviosismo del índice de Blatt-Kupperman.

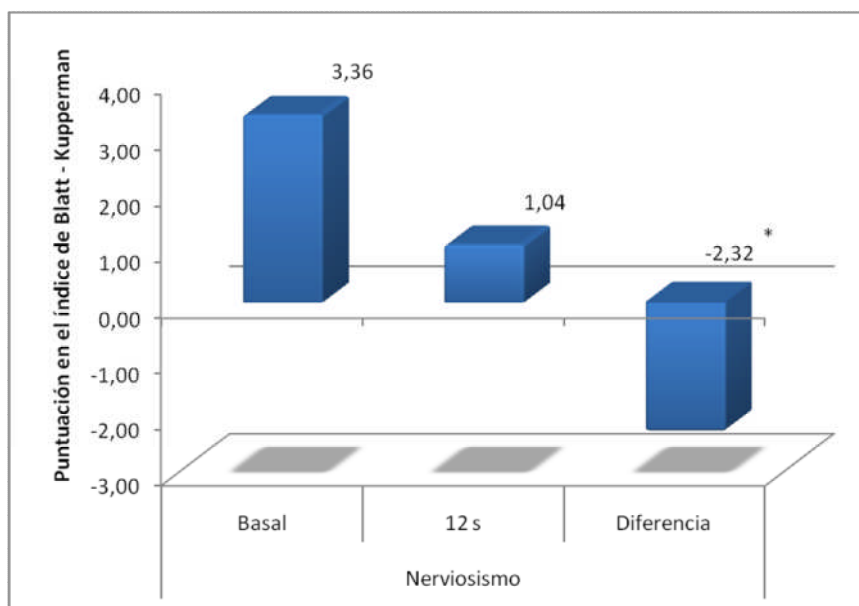


Figura 32. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem nerviosismo a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem tristeza

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,64 puntos ($p < 0,05$), la puntuación del ítem tristeza del índice de Blatt-Kupperman (Figura 33).

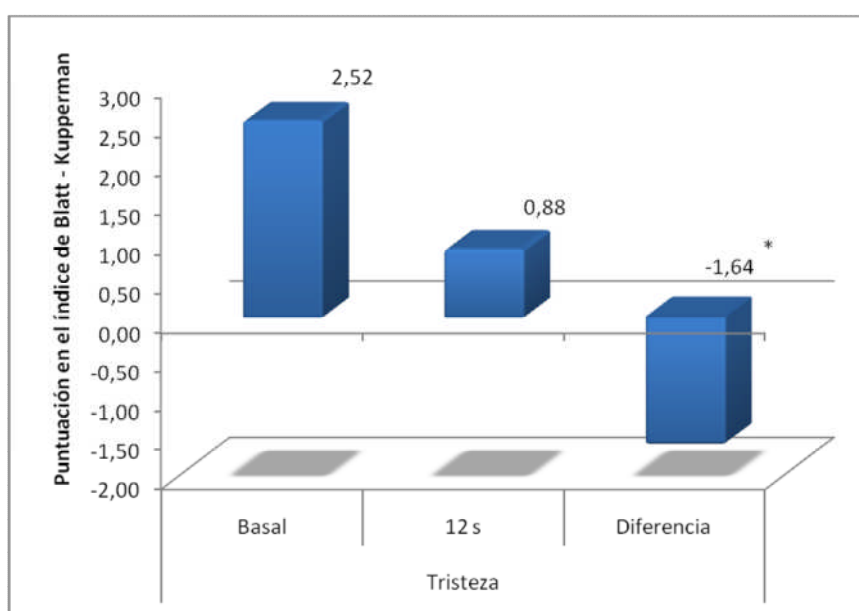


Figura 33. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem tristeza a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

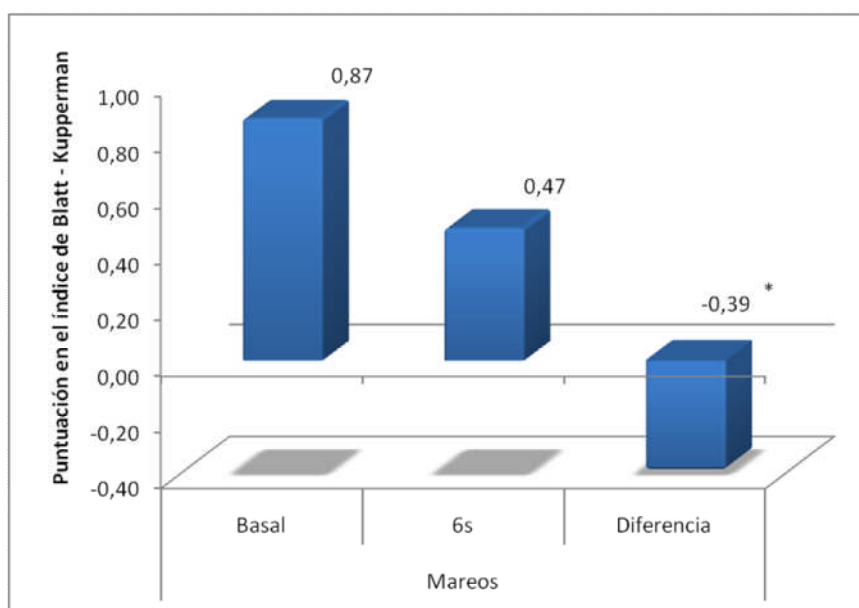
Ítem mareos

Figura 34. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem mareos a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,39 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman (Figura 34).

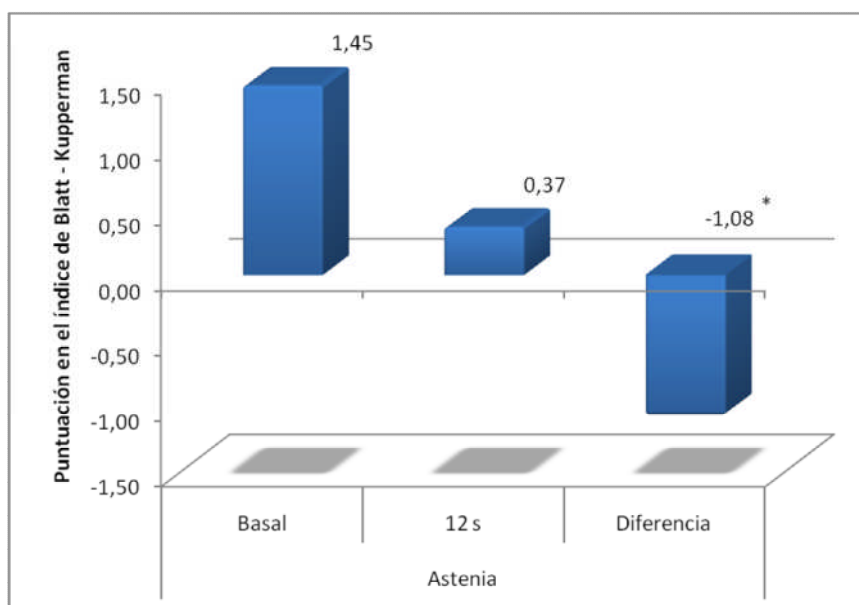
Ítem astenia

Figura 35. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem astenia a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,08 puntos ($p<0,05$), la puntuación del ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman (Figura 35).

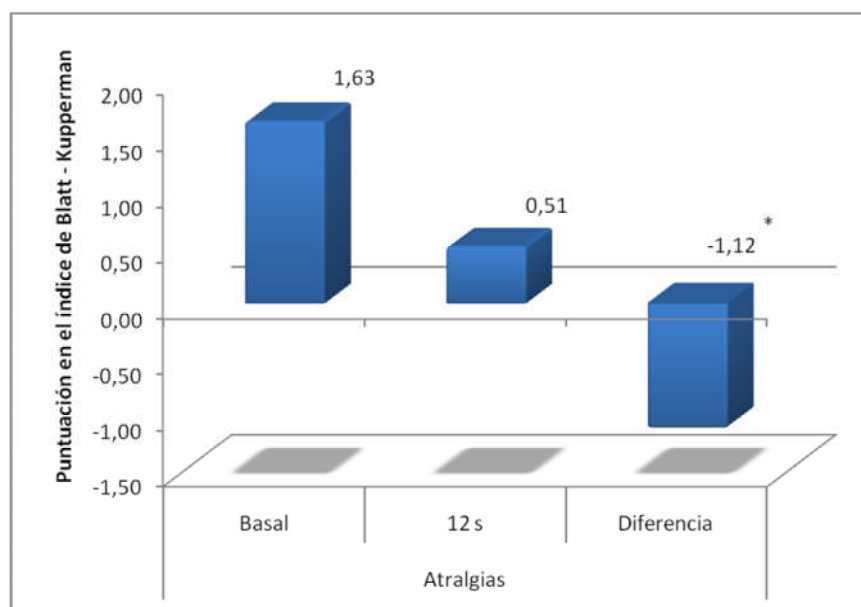
Ítem atralgias

Figura 36. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem atralgias a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,12 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman (Figura 36).

Ítem cefaleas

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,76 puntos ($p < 0,05$), la puntuación del ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman (Figura 37).

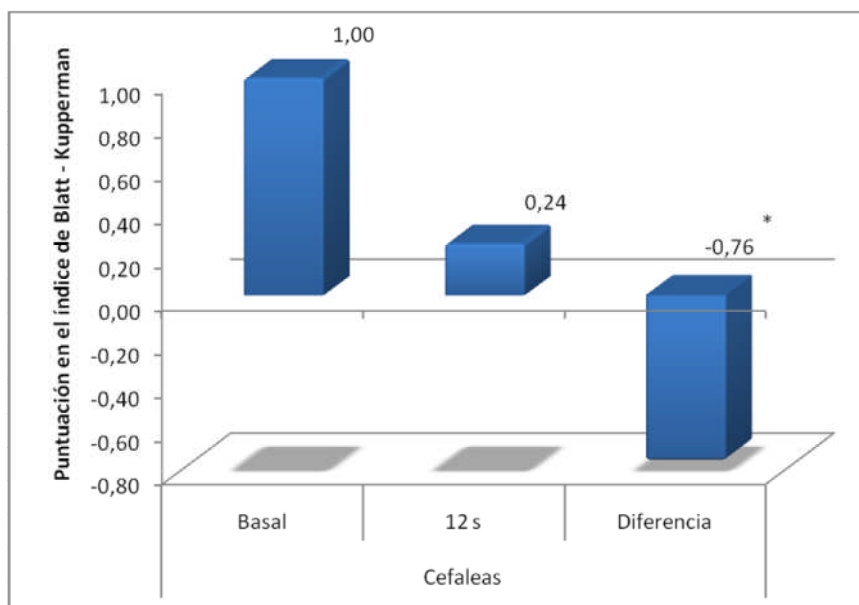


Figura 37. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem cefaleas a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem palpitaciones

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,88 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman (Figura 38).

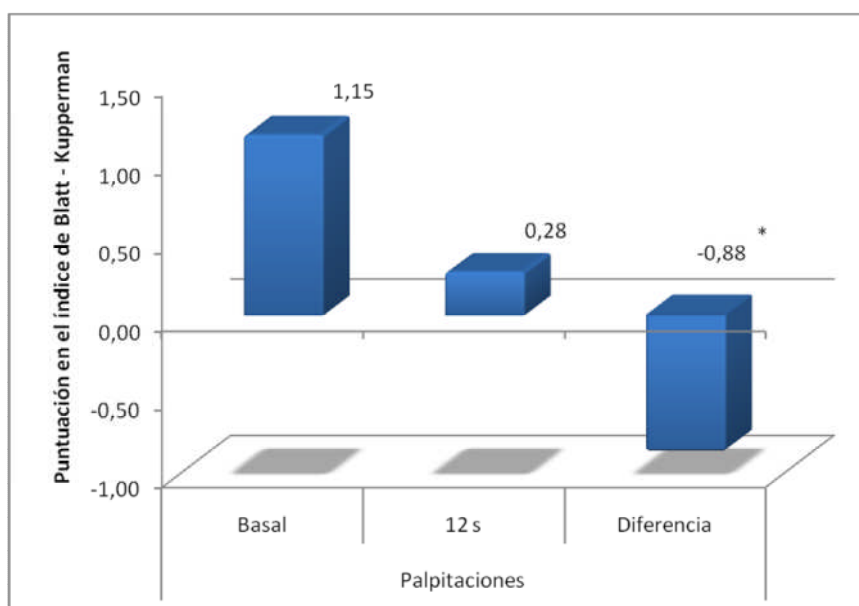


Figura 38. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem palpitaciones a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

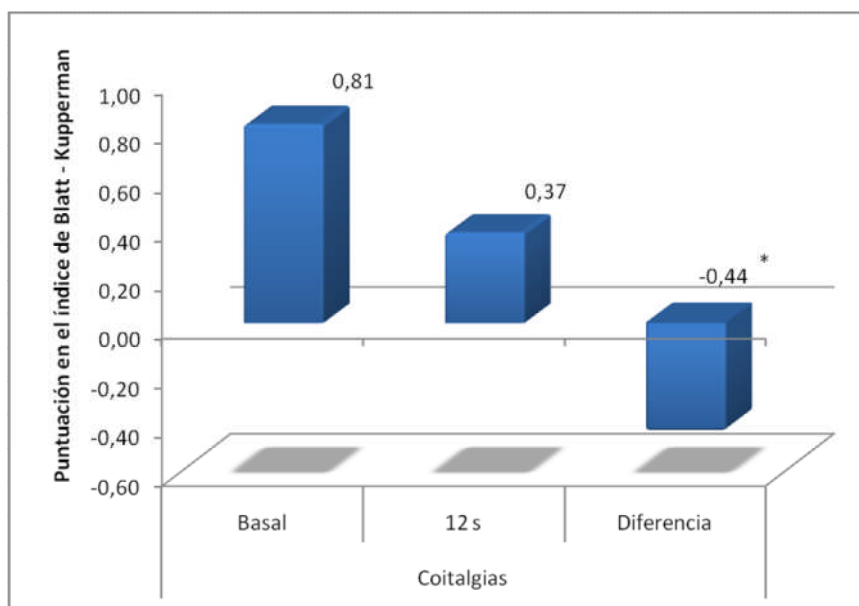
Ítem coitalgias

Figura 39. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem coitalgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,44 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman (Figura 39).

Puntuación total de índice de Blatt-Kupperman

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 18,23 puntos ($p<0,05$) la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman (Figura 40).

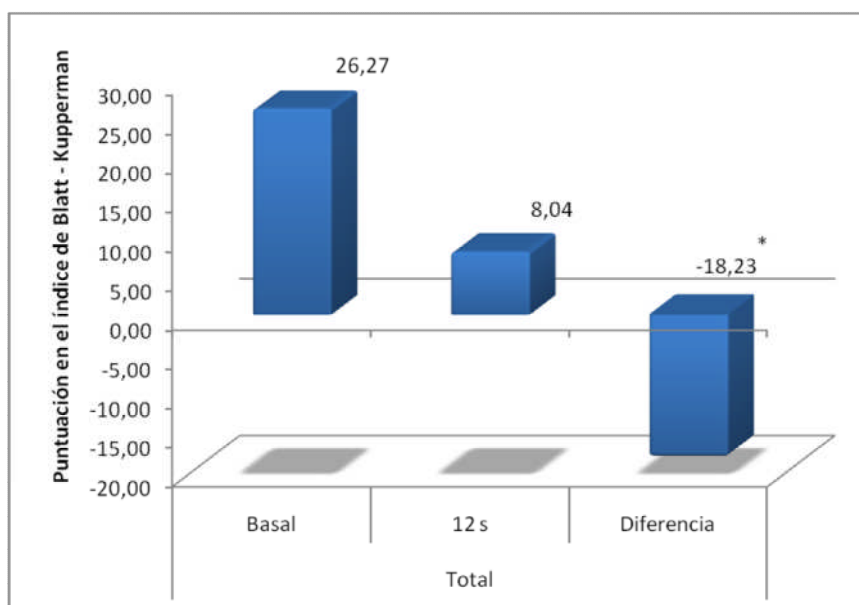


Figura 40. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

3.2.3. Respuesta al tratamiento y aumento de dosis a 80 mg

En el análisis de eficacia, se observó que la dosis de 40 mg no fue eficaz en el 22 % de las pacientes durante las 6 primeras semanas siendo necesario incrementar la dosis a 80 mg/día (Tabla LII).

Tabla LII. Respuesta a la dosis de 40 mg a las 6 semanas de tratamiento y aumento a dosis de 80 mg.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Aumento de dosis a 80 mg	No	75	77,3	77,3	77,3
	Si	22	22,7	22,7	100,0
Total		97	100,0	100,0	

A continuación se resumen los datos de la prueba T, para las dosis de 80 mg, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el índice de Blatt-Kupperman (Tabla LIII)

Tabla LIII– Prueba T de muestras relacionadas: Dosis de 80 mg: 6 semanas vs 12 semanas.

	Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia		t		gl
				Sup	Inf			
Sofocos	2,727	2,074	0,442	1,808	3,647	6,167	21,000	0,000*
Parestesia	2,864	9,583	2,043	-1,385	7,113	1,402	21,000	0,176
Insomnio	1,273	1,579	0,337	0,573	1,973	3,780	21,000	0,001*
Nerviosismo	1,091	1,797	0,383	0,294	1,888	2,847	21,000	0,010*
Tristeza	0,636	1,399	0,298	0,016	1,257	2,134	21,000	0,045*
Mareos	0,182	1,500	0,320	-0,483	0,847	0,568	21,000	0,576
Astenia	0,864	0,889	0,190	0,470	1,258	4,557	21,000	0,000*
Atralgias	0,545	1,011	0,215	0,097	0,994	2,531	21,000	0,019*
Cefaleas	0,409	0,734	0,157	0,084	0,735	2,614	21,000	0,016*
Palpitaciones	0,455	0,671	0,143	0,157	0,752	3,177	21,000	0,005*
Coitalgias	0,182	0,733	0,156	-0,143	0,507	1,164	21,000	0,257
Total	4,682	6,757	1,441	1,686	7,678	3,250	21,000	0,004*
* La diferencia significativa al nivel de $p<0,05$.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Como se puede observar las diferencias fueron todas estadísticamente significativas ($p < 0,05$), excepto para los ítems parestesia y mareos, en el periodo 6 semanas–12 semanas, en los pacientes a las que se les tuvo que aumentar la dosis a 80 mg.

Los datos sobre el efecto del aumento de dosis en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman se recogen en la Tabla LIV. Cabe destacar que se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la reducción de los sofocos en 2,73 puntos ($p<0,05$), y en la puntuación total del índice en 4,68 puntos ($p<0,05$).

Tabla LIV. Efecto del aumento de dosis de 40 a 80 mg diarios en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman.

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Sofocos	Basal	6,91	22,00	2,69	0,57
	6s	4,18	22,00	2,75	0,59
	Diferencia	-2,73			
Parestesia	Basal	4,05	22,00	9,81	2,09
	6s	1,18	22,00	1,47	0,31
	Diferencia	-2,86			
Insomnio	Basal	3,59	22,00	1,84	0,39
	6s	2,32	22,00	2,12	0,45
	Diferencia	-1,27			
Nerviosismo	Basal	2,55	22,00	1,90	0,40
	6s	1,45	22,00	1,63	0,35
	Diferencia	-1,09			
Tristeza	Basal	2,05	22,00	1,70	0,36
	6s	1,41	22,00	1,53	0,33
	Diferencia	-0,64			
Mareos	Basal	0,73	22,00	1,45	0,31
	6s	0,55	22,00	1,10	0,23
	Diferencia	-0,18			
Astenia	Basal	1,50	22,00	0,96	0,21
	6s	0,64	22,00	0,95	0,20
	Diferencia	-0,86			
Atralgias	Basal	1,59	22,00	1,26	0,27
	6s	1,05	22,00	1,13	0,24
	Diferencia	-0,55			
Cefaleas	Basal	0,91	22,00	0,97	0,21
	6s	0,50	22,00	0,74	0,16
	Diferencia	-0,41			
Palpitaciones	Basal	0,91	22,00	0,97	0,21
	6s	0,45	22,00	0,74	0,16
	Diferencia	-0,45			
Coitalgias	Basal	0,59	22,00	0,85	0,18
	6s	0,41	22,00	0,67	0,14
	Diferencia	-0,18			
Total	Basal	18,82	22,00	6,67	1,42
	6s	14,14	22,00	10,12	2,16
	Diferencia	-4,68			

3.3. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los parámetros bioquímicos y de presión arterial

En este estudio se han medido los siguientes parámetros bioquímicos:

- Colesterol
- Colesterol – LDL
- Colesterol – HDL
- GOT
- GPT
- Hemoglobina
- Glucosa basal
- Creatinina.

Asimismo se han medido parámetros de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD).

A continuación se resumen los datos de la prueba T, de las variables bioquímicas durante todo el periodo de estudio, basal-12 semanas.

**Tabla LV – Prueba T de muestras relacionadas para los parámetros bioquímicos:
Basal – 12 semanas.**

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia				
				Sup	Inf			
Colesterol	27,552	237,958	24,286	-20,663	75,767	1,134	95,000	0,259
LDL	7,042	19,448	1,985	3,101	10,982	3,548	95,000	0,001*
HDL	-1,584	11,572	1,181	-3,929	0,760	-1,342	95,000	0,183
TG	7,490	61,971	6,325	-5,067	20,046	1,184	95,000	0,239
GOT	-0,167	5,557	0,567	-1,293	0,959	-0,294	95,000	0,769
GPT	-0,802	5,945	0,607	-2,007	0,402	-1,322	95,000	0,189
Hb	-0,034	0,863	0,088	-0,209	0,140	-0,390	95,000	0,697
Creat	-0,744	8,775	0,896	-2,522	1,034	-0,831	95,000	0,408
Glucosa	-1,385	5,864	0,598	-2,574	-0,197	-2,315	95,000	0,023*
TAD	5,122	30,871	3,409	-1,661	11,905	1,502	95,000	0,137
TAS	4,061	19,188	2,119	-0,155	8,277	1,916	95,000	0,059

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

3.3.1. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol total (mg/dl)

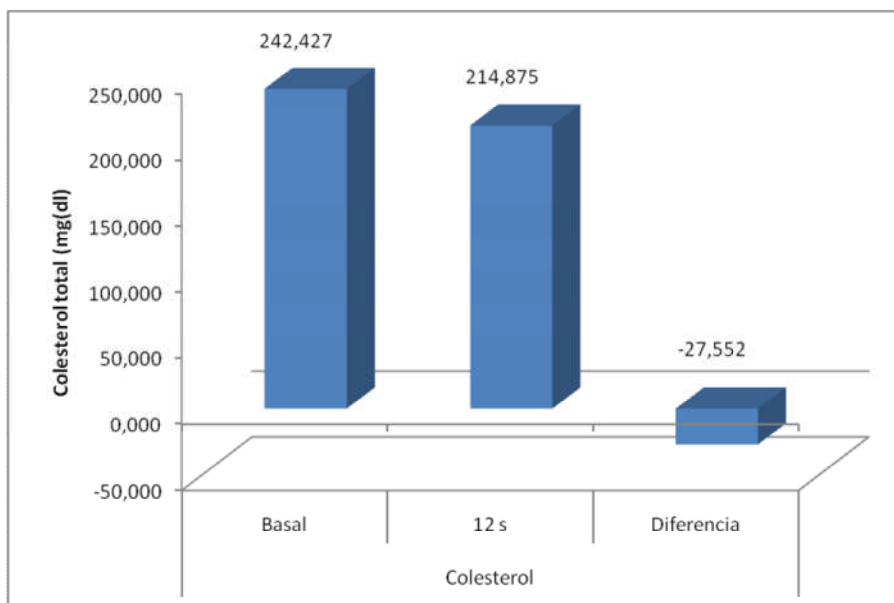


Figura 41. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol.

Tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de colesterol de 27,552 mg/dl (Figura 41).

3.3.2. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol LDL (mg/dl)

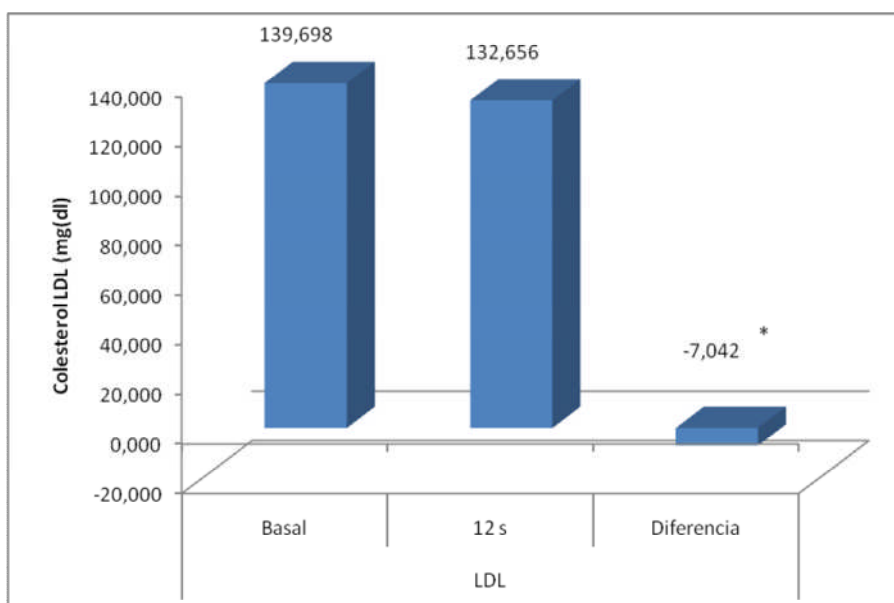


Figura 42. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol LDL (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 42, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de colesterol LDL de 7,042 mg/dl ($p < 0,05$).

3.3.3. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol HDL (mg/dl)

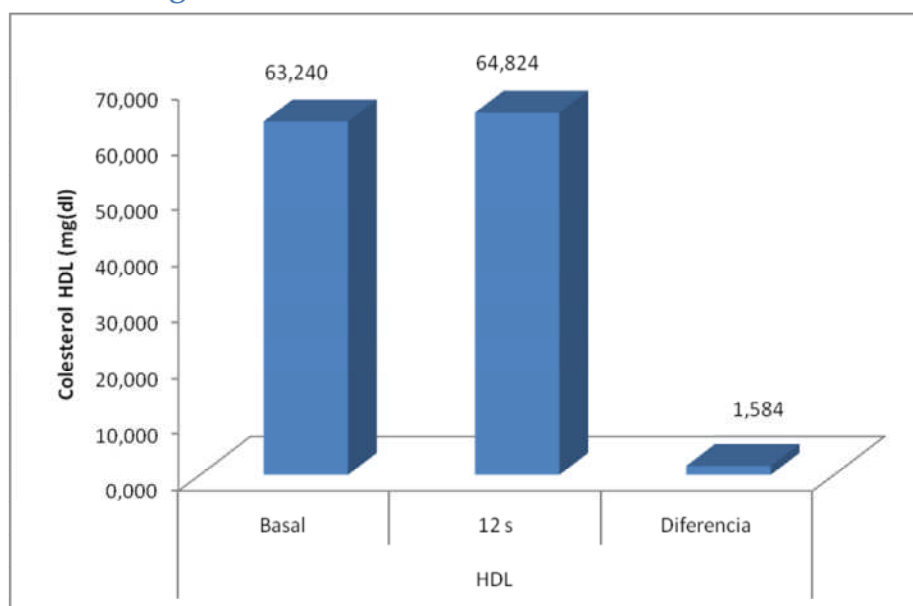


Figura 43. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol HDL.

Como se puede observar en la figura 43, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de colesterol HDL de 1,584 mg/dl.

3.3.4. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de triglicéridos (mg/dl)

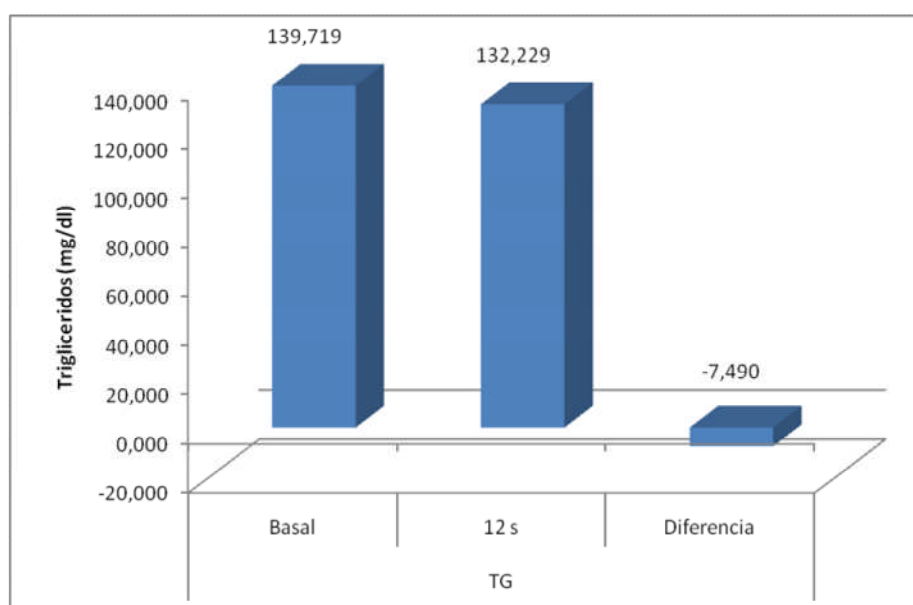


Figura 44. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de TG.

Como se puede observar en la Figura 44, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de 7,490 mg/dl de la concentración de triglicéridos.

3.3.5. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GOT (mU/ml).

Como se puede observar en la Figura 45, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de GOT de 0,167 mU/ml.

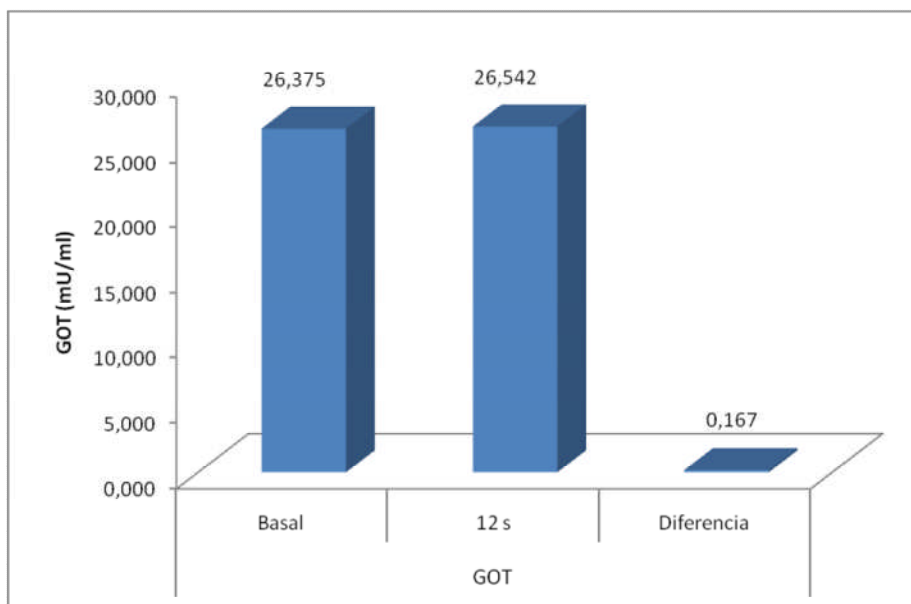


Figura 45. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de GOT.

3.3.6. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GPT (mU/ml)

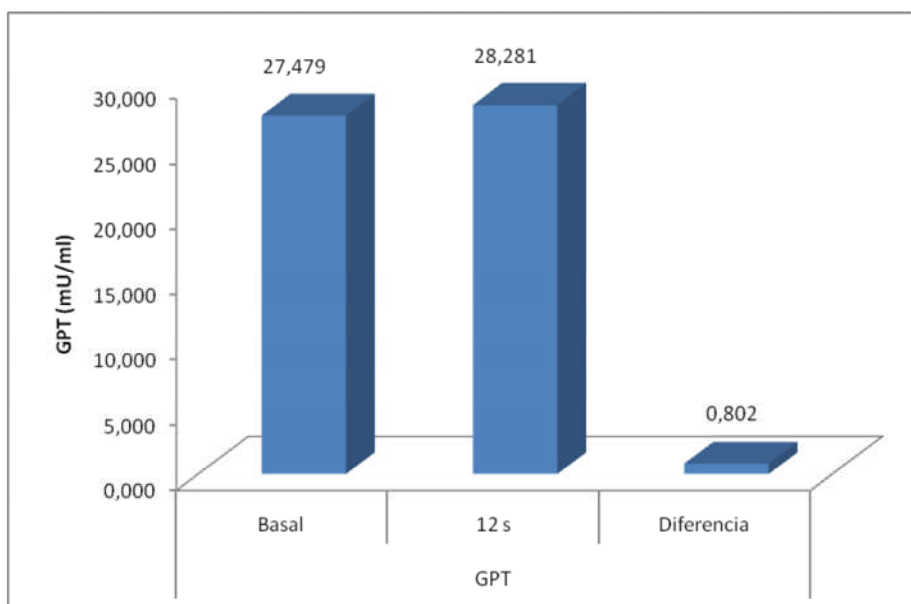


Figura 46. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de GPT.

Como se puede observar en la Figura 46, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de GPT de 0,802 mU/ml.

3.3.7. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Hb (g/dl).

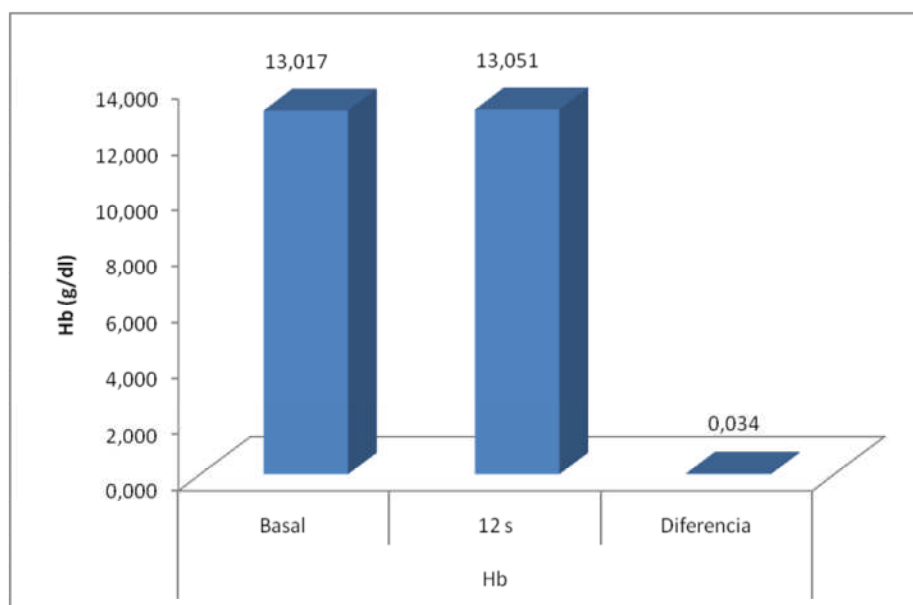


Figura 47. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de Hb.

Tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de Hb de 0,034 g/dl (Figura 47).

3.3.8. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Creatinina (g/dl)

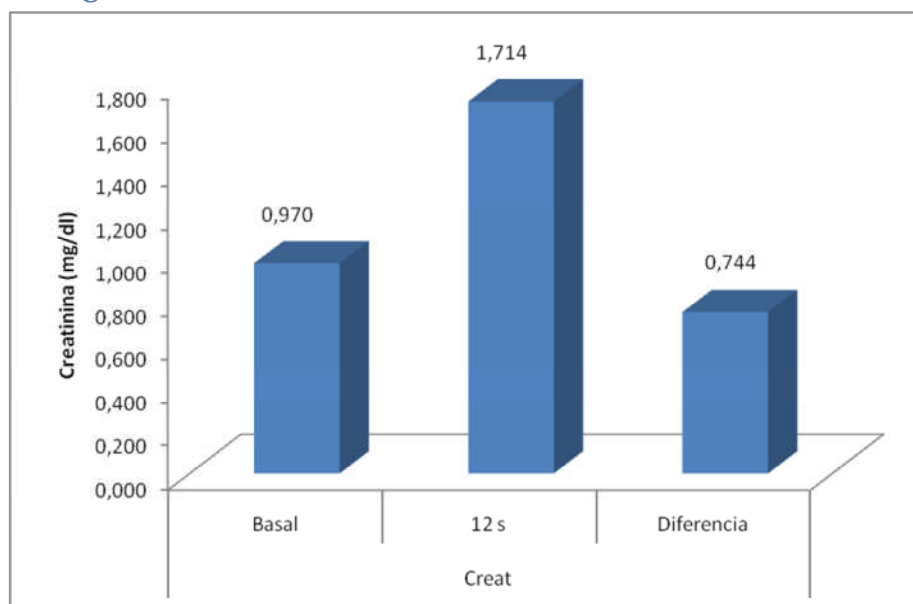


Figura 48. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de creatinina.

Como se puede observar en la Figura 48, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de Creatinina de 0,744 g/dl.

3.3.9. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Glucosa (mg/dl)

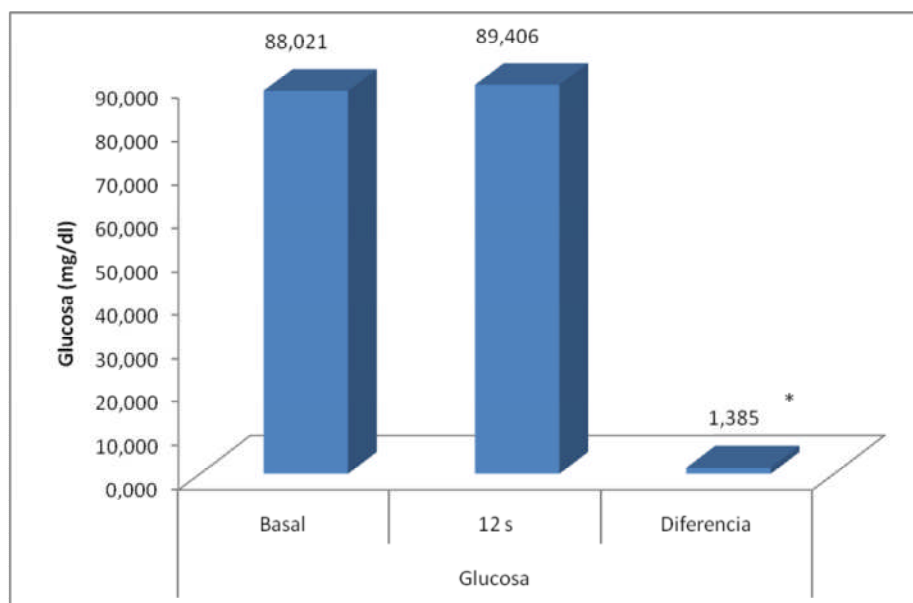


Figura 49. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de glucosa (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 49, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de Glucosa en sangre de 1,385 ($p < 0,05$).

3.3.10. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (mmHg)

Tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de 5,12 mmHg de la TAD (Figura 50).

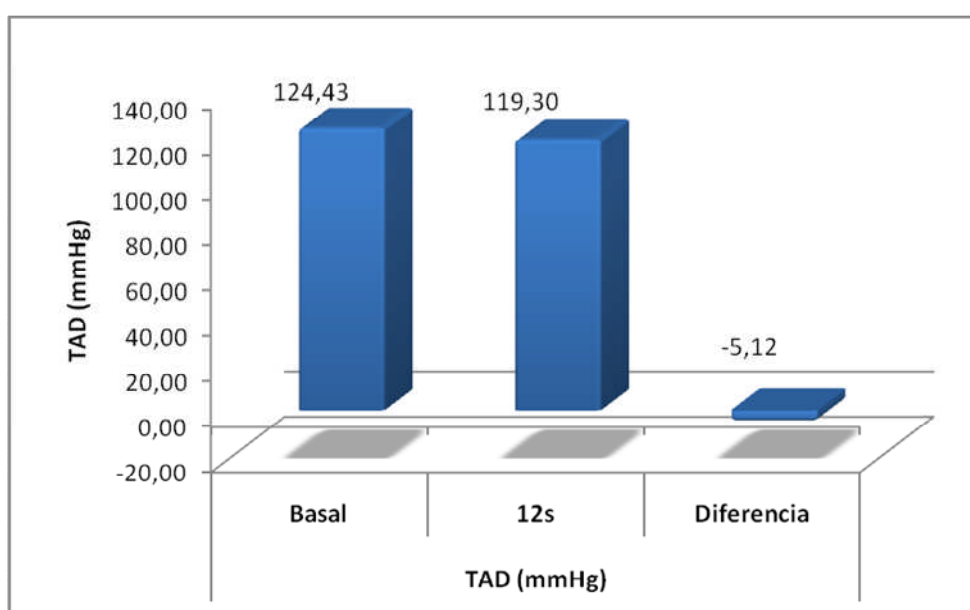


Figura 50. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD.

3.3.11. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (mmHg)

Como se puede observar en la Figura 51, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de 4,06 mmHg de la TAS.

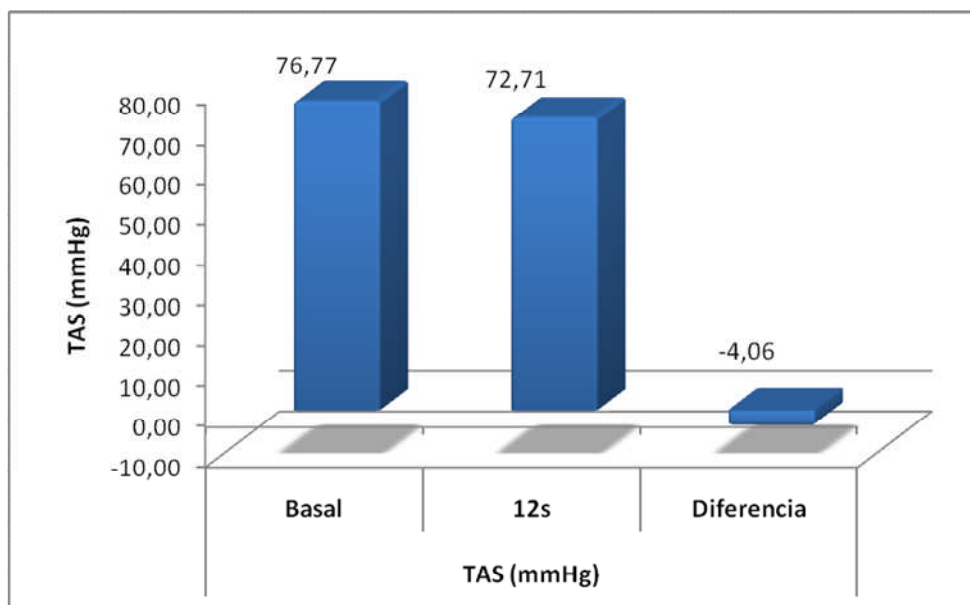


Figura 51. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS.

3.4. Seguridad del tratamiento con isoflavonas de soja

3.4.1 Seguridad endometrial

Sangrados

En las siguientes tablas se reflejan la frecuencia de sangrados, así como la intensidad de los mismos a las 6 semanas y 12 semanas de tratamiento (Tablas LVI, LVII y LVIII).

Tabla LVI – Frecuencia de Sangrado a las 6 y 12 semanas de tratamiento.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
6 Semanas	NO	89	91,8*	91,8	91,8
	SI	8	8,2*	8,2	100,0
	Total	97	100,0	100,0	
12 semanas	NO	89	91,8*	91,8	91,8
	SI	8	8,2*	8,2	100,0
	Total	97	100,0	100,0	
* $p < 0,05$, Prueba Chi-cuadrado					

Como se puede observar en la tabla anterior no existió variación en la frecuencia de sangrados durante el tratamiento, siendo mayoritario la ausencia de efectos a nivel endometrial, 89 % ($p < 0,05$).

Tabla LVII – Intensidad del sangrado a las 6 semanas.

	NO		SI	
	n	%	n	%
Abundante	89	92	8	8
Escaso	8	8	89	92
Total	97	100	97	100

Con respecto a la intensidad del sangrado, la mayoría de las pacientes tuvieron un sangrado escaso (89 %) a las 6 semanas de tratamiento (Tabla LVII).

Tabla LVIII– Intensidad del sangrado a las 12 semanas.

	NO		SI	
	n	%	n	%
Abundante	94	97	3	3
Escaso	3	3	94	97
Total	97	100	97	100

Como se puede observar en la Tabla LVIII, la mayoría de las pacientes (94 %) presentaron un sangrado escaso, habiendo un aumento de este porcentaje del 5 % con respecto a las 6 semanas de tratamiento.

Grosor endometrial

Con respecto al grosor endometrial, su medición se ha realizado al inicio y al final del tratamiento por ultrasonografía vaginal. Los resultado de la prueba T, para la variable de grosor endometrial durante el periodo de estudio se resumen en la Tabla LIX.

Tabla LIX – Prueba T de muestras relacionadas para el grosor endometrial (mm): Basal – 12 semanas.

	Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
	Media	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia		t	gl		
			Desviación típ.	Sup				Inf
Grosor endometrial	0,005	0,493	0,063	-0,121	0,131	,078	60	,938

Tal y como se puede observar en la Figura 52, no existió apenas variación en el grosor endometrial a lo largo del tratamiento con isoflavonas.

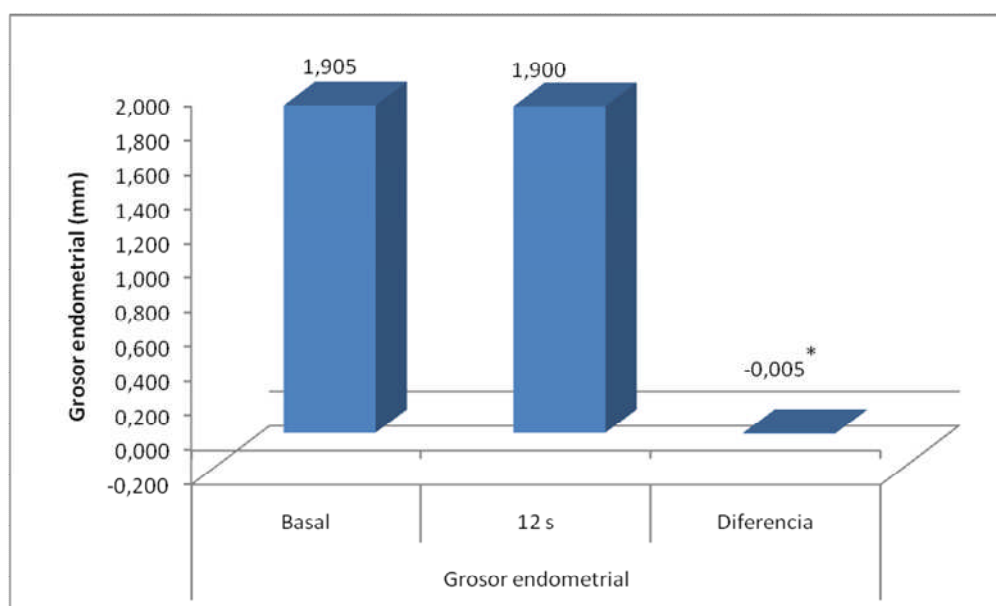


Figura 52. Influencia del tratamiento en el grosor endometrial (mm) a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

3.4.2. Seguridad en mama

Con respecto a la seguridad a nivel de la mama en la siguiente tabla se describen los resultados con respecto a la frecuencia de la mastodinia en las pacientes que participan en el estudio (Tabla LX).

Tabla LX – Frecuencia de la mastodinia a lo largo del estudio.						
	Basal		6 semanas		12 semanas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Nunca	46	47,42	56	57,73	72	74,23
Alguna rara vez	40	41,24	33	34,02	19	19,59
Con Frecuencia	11	11,34	6	6,19	0	0,00
Casi siempre	0	0	1	1,03	6	6,19
Constantemente	0	0	1	1,03	0	0,00

La mayoría de las pacientes no presentaron a las 6 semanas de tratamiento síntomas de mastodinia, produciéndose un aumento del 10,31 % ($p<0,05$), con respecto a la visita basal. Por otro lado, en este periodo del estudio se produjo una reducción de los síntomas de mastodinia en la mayoría de las pacientes que recibieron el tratamiento con isoflavonas de soja; “alguna rara vez” - 7,22 % ($p<0,05$), “con frecuencia” - 5,15 %, apareciendo 1 caso con dolor “casi siempre” (aumento de 1,03 %, $p<0,05$) y otro con dolor en el pecho “constantemente” (aumento de 1,03 %, $p<0,05$) (Figura 53).

Con respecto a la semana 12, se observó un aumento del 26,81 % ($p<0,05$) de las pacientes que no reportan síntomas de mastodinia. Asimismo, se produjo una disminución del 11,34 % de las pacientes que presentaban mastodinia “con frecuencia” ($p<0,05$) y del 21,65 % ($p<0,05$) de las que presentaban mastodinia “alguna rara vez”.

Cabe reflejar que en el periodo final de estudio se produjo un ligero aumento de las pacientes que presentaron algún síntoma más acusado de mastodinia, del 6,19 %, que tenían mastodinia “casi siempre”, pero este aumento se debió a 6 pacientes a las que se les incrementó la dosis a 80 mg.

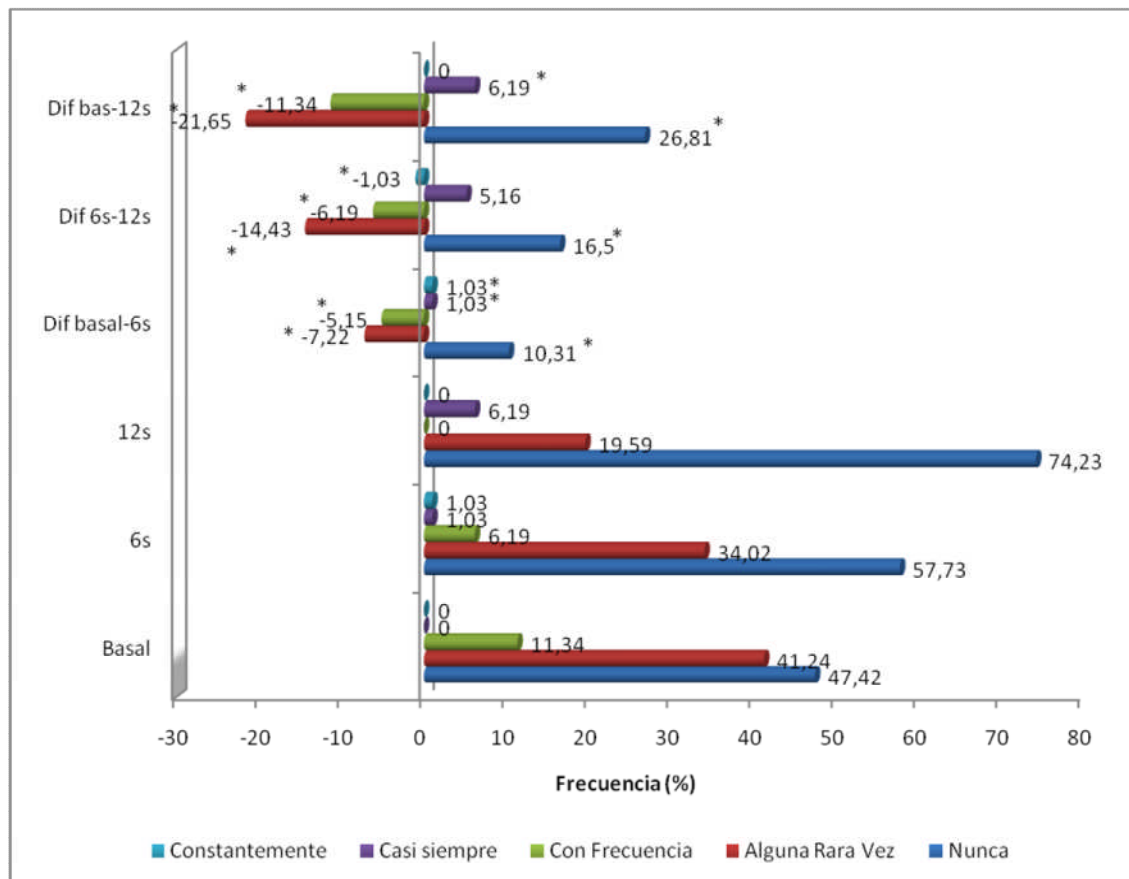


Figura 53. Frecuencia de la mastodinia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p < 0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

3.5. Calidad de vida y satisfacción

3.5.1. Calidad de vida sexual

Con respecto a la calidad de vida sexual, se les interrogó sobre el dolor en las relaciones sexuales y sobre la calidad de la vida sexual.

En la Figura 54, se recogen los datos de dolor en las relaciones sexuales a lo largo del tratamiento.

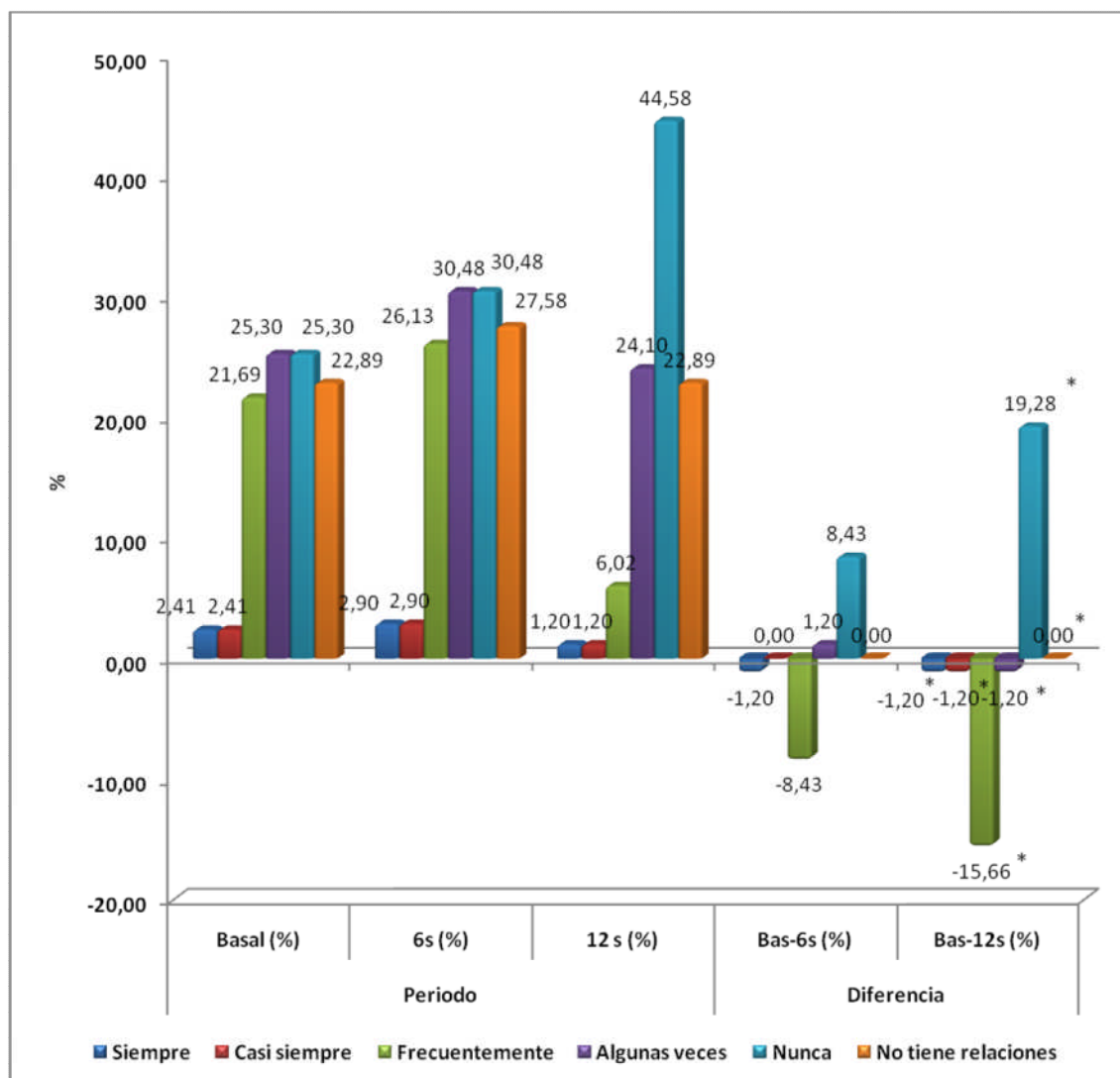


Figura 54. Frecuencia de la aparición de coitlalgia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p < 0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

Como se observa en la figura anterior, el tratamiento con isoflavonas produjo una cierta mejoría en el dolor de las relaciones sexuales objetivándose un aumento de 8,43 % de las pacientes que reportan no tener dolor en las relaciones sexuales a las 6 semanas de tratamiento ($p < 0,05$) y del 19,28 % a las 12 semanas de tratamiento ($p < 0,05$).

A las participantes, aunque no era el objetivo principal del estudio, también se les preguntó acerca de su vida sexual. Con respecto a este punto, los resultados reflejaron que ésta mejoró levemente al final del tratamiento, con una valoración positiva (aceptable / buena / muy buena) al final del tratamiento del 63,86 % frente al 61,45 % de la visita inicial (Figura 55).

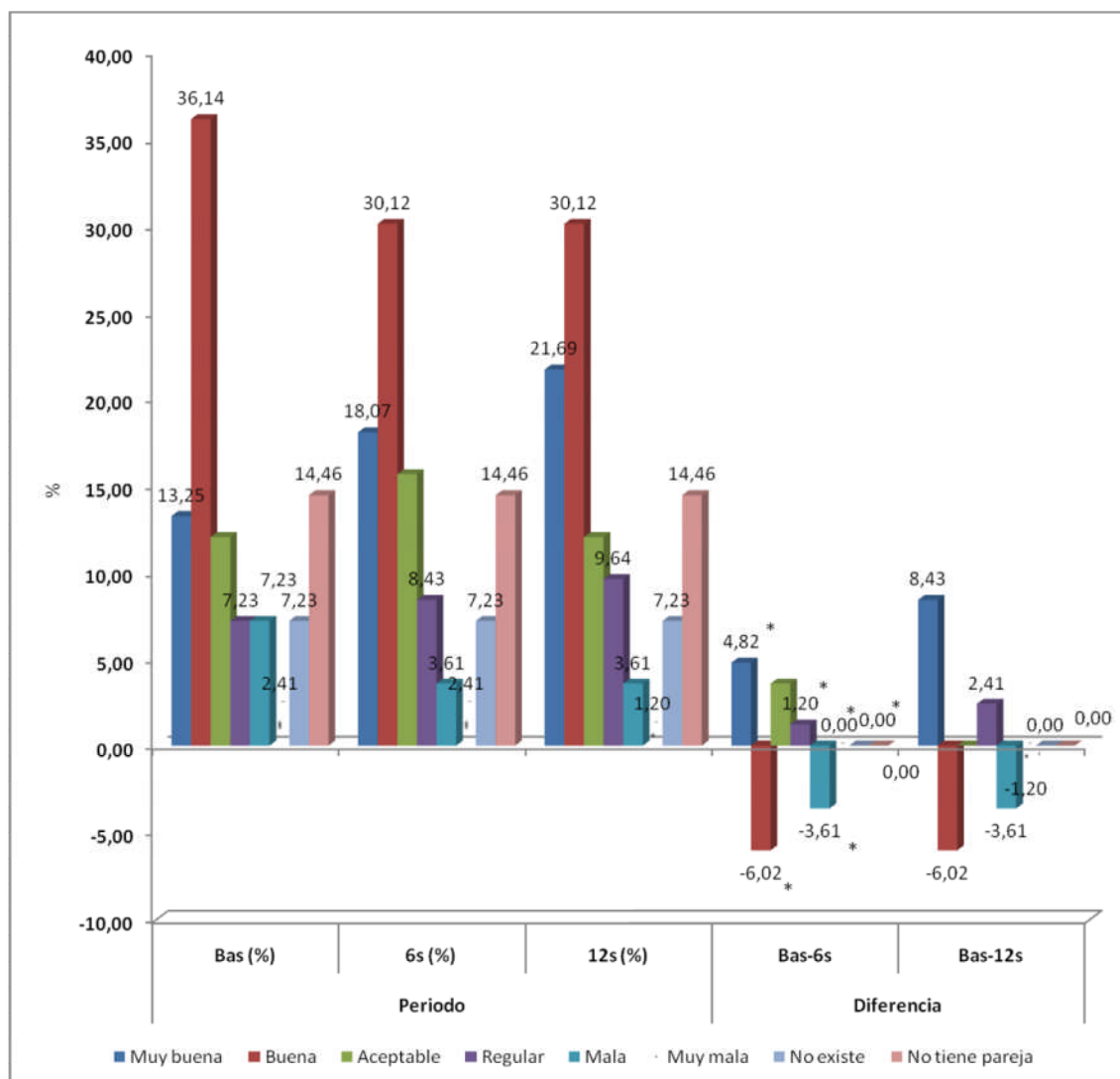


Figura 55. Evolución de la calidad de vida sexual durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p < 0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

3.5.2. Calidad de vida.

También se les interrogó a las pacientes sobre la calidad de vida en las visitas intermedias y la influencia del tratamiento la mejoría o no en su percepción subjetiva de calidad de vida.

Así, todas las participantes en el grupo de la C.A. de Andalucía reportaron mejoría con respecto a su calidad de vida, tanto a las 6 semanas como a las 12 semanas (Figura 56).

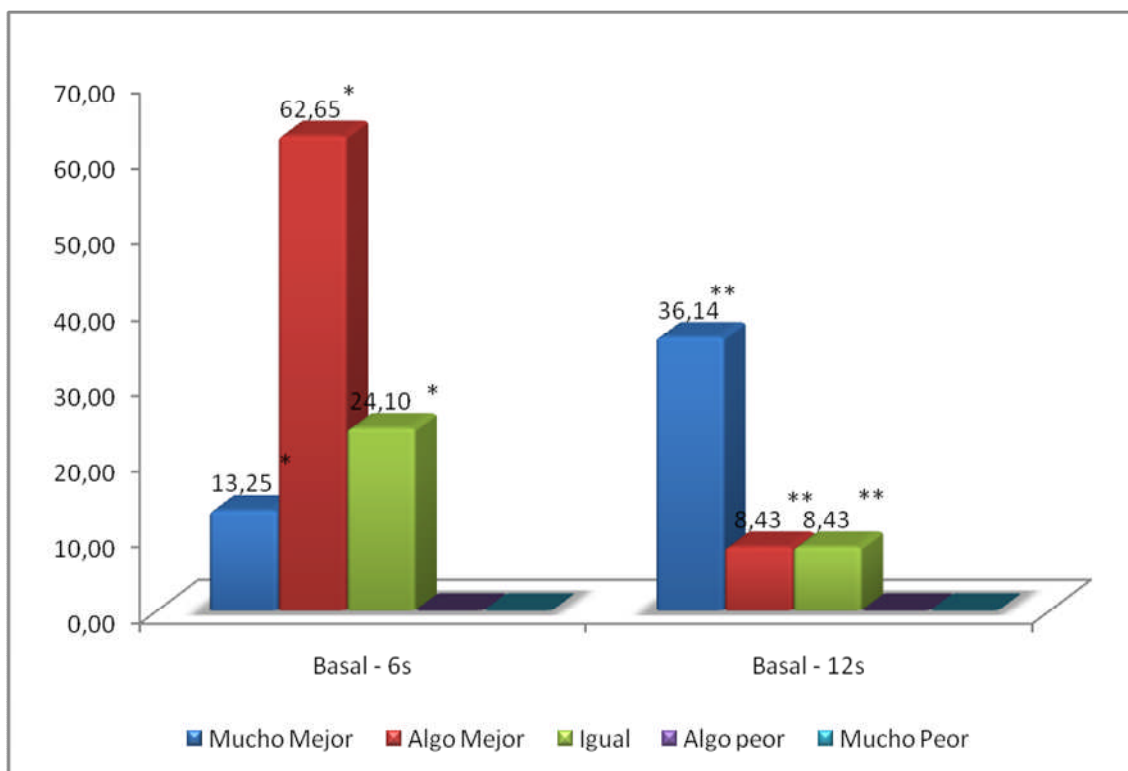


Figura 56. Evolución de la calidad de vida durante el tratamiento. (** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

3.5.3. Satisfacción con el tratamiento.

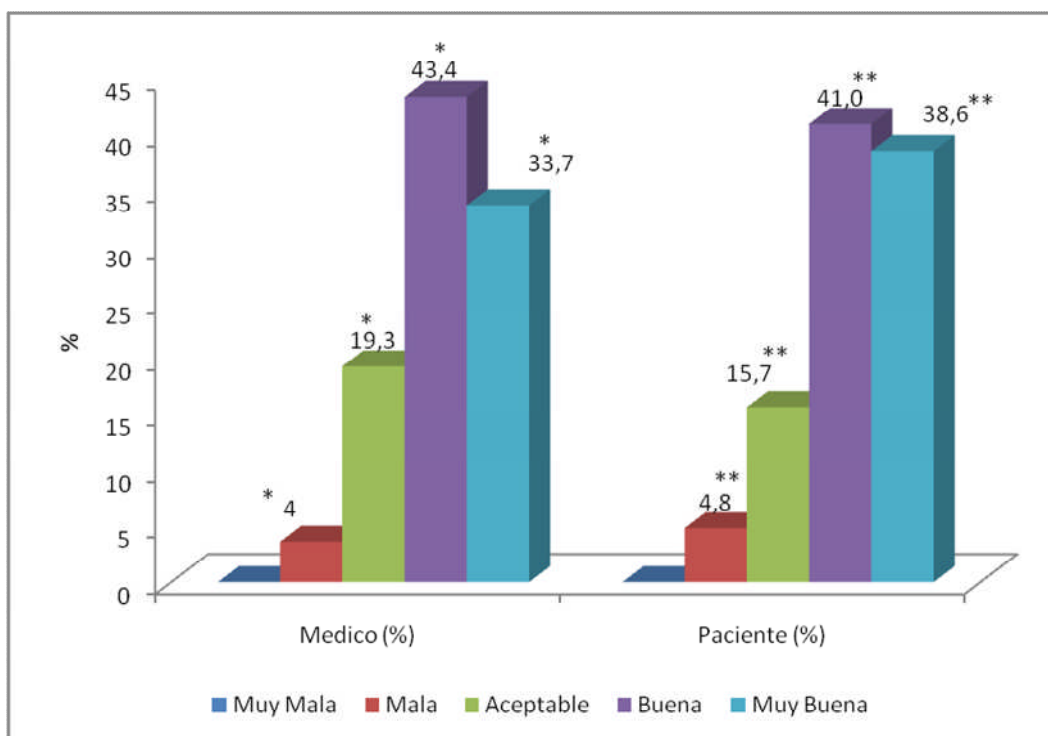


Figura 57. Satisfacción con el tratamiento. (** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

Por último, se pregunto, tanto a la paciente como al ginecólogo, por su apreciación del tratamiento, lo que nos permite conocer el grado de satisfacción con el mismo. En este

apartado hay que destacar que la mayoría, tanto pacientes como los investigadores, valoraban el tratamiento como bueno/muy bueno (Figura 57).

4. GRUPO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CATALUÑA

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos y bioquímicos, incluidos en el estudio de las usuarias incluidas en el grupo de tratamiento con el preparado de isoflavonas de soja en el grupo de la C.A. de Cataluña. En la siguientes tablas se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s- 12s, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

4.1. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los parámetros antropométricos

En la siguiente tabla se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s-12 s, para muestras relacionadas de las variables antropométricas (Tabla LXI).

Tabla LXI - Prueba T para muestras relacionadas.										
			Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC					
					Sup	Inf				
Peso	Basal	-	0,313	5,044	0,567	-0,817	1,442	0,551	78,000	0,583
	6s									
	Basal	-	3,181	14,418	1,633	-0,070	6,431	1,948	77,000	0,055
	12s									
	6s - 12s		2,867	15,289	1,731	-0,580	6,314	1,656	77,000	0,102
IMC	Basal	-	0,139	1,989	0,224	-0,306	0,585	0,622	78,000	0,536
	6s									
	Basal	-	1,282	5,837	0,661	-0,034	2,598	1,940	77,000	0,056
	12s									
	6s - 12s		1,142	6,180	0,700	-0,251	2,536	1,632	77,000	0,107
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.										

4.1.1. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas

Peso

Como se puede observar en la Figura 58, tras 6 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de peso 0,31 kg, sin significación estadística.

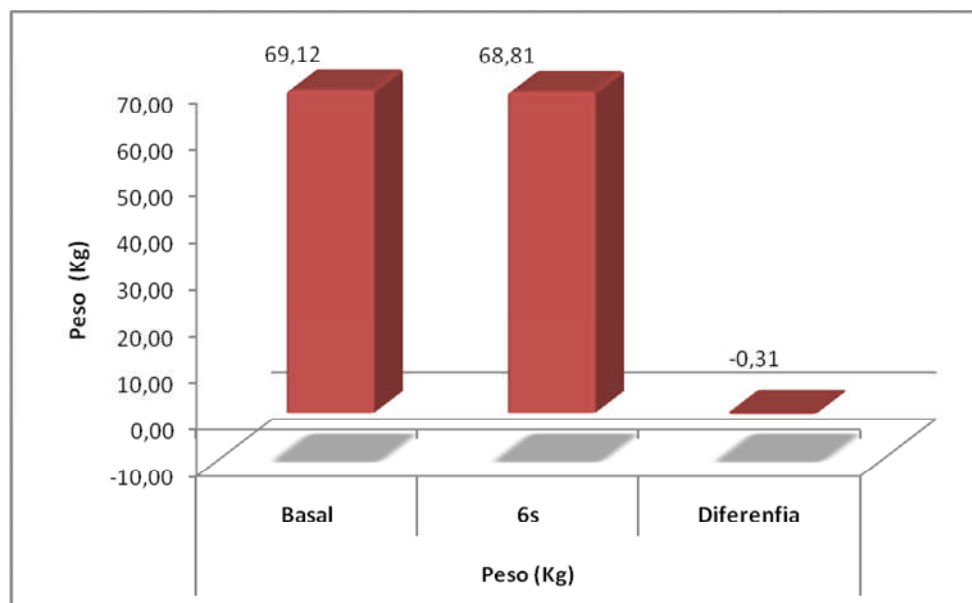


Figura 58. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 6 semanas de tratamiento.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante las 6 semanas de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 59, tras 6 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del índice de masa corporal del 0,14, sin significación estadística.

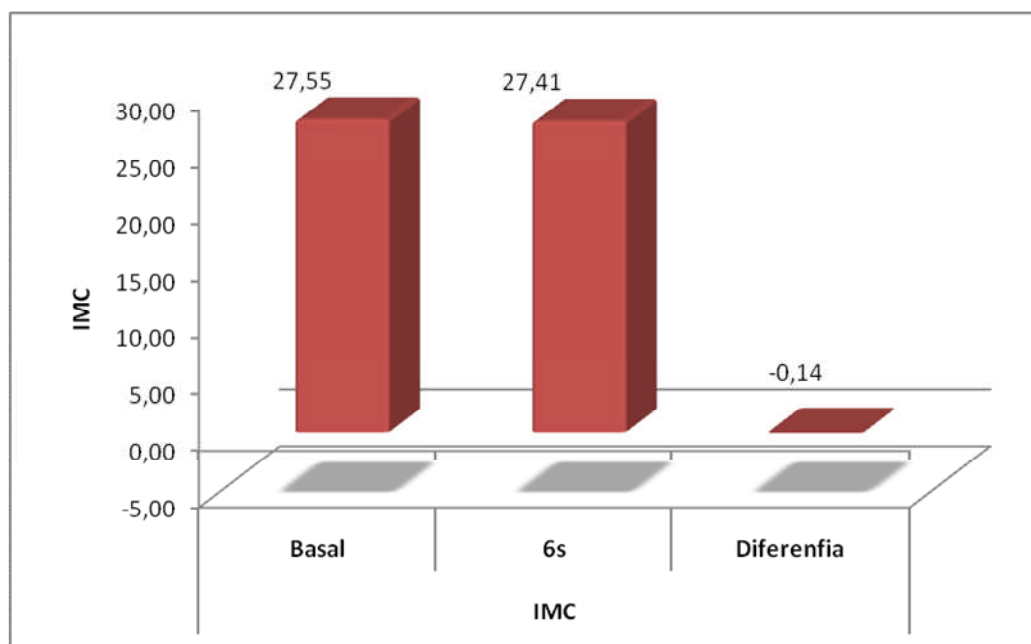


Figura 59. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 6 semanas de tratamiento.

4.1.2. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos en el periodo 6 semanas – 12 semanas

Peso

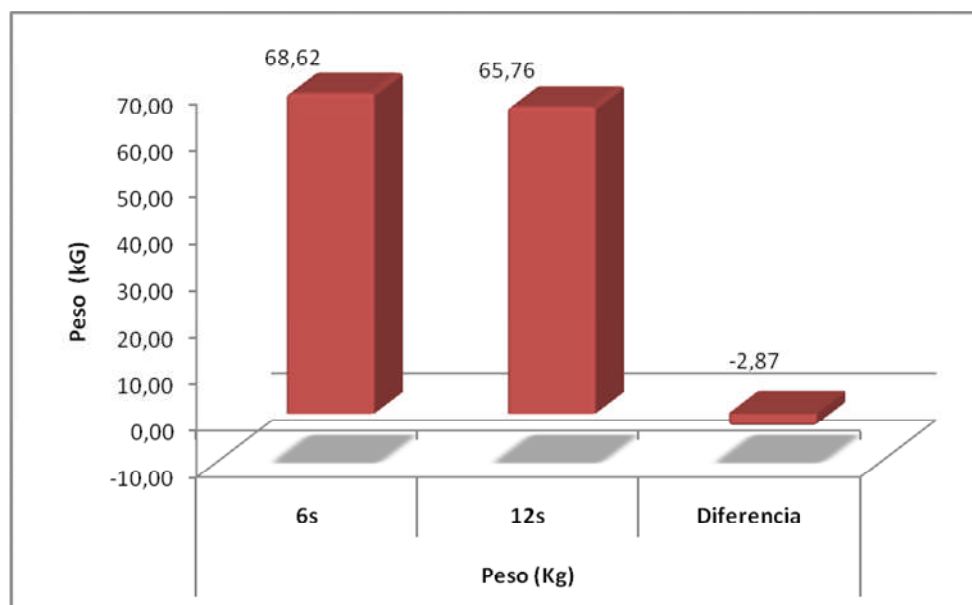


Figura 60. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 6 semanas de tratamiento.

Como se puede observar en la figura anterior, en el periodo 6 semanas – 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del peso de 2,87 kg, sin significación estadística (Figura 60).

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante este periodo de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 61, en el periodo 6 semanas-12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del IMC de 1,14, sin significación estadística.

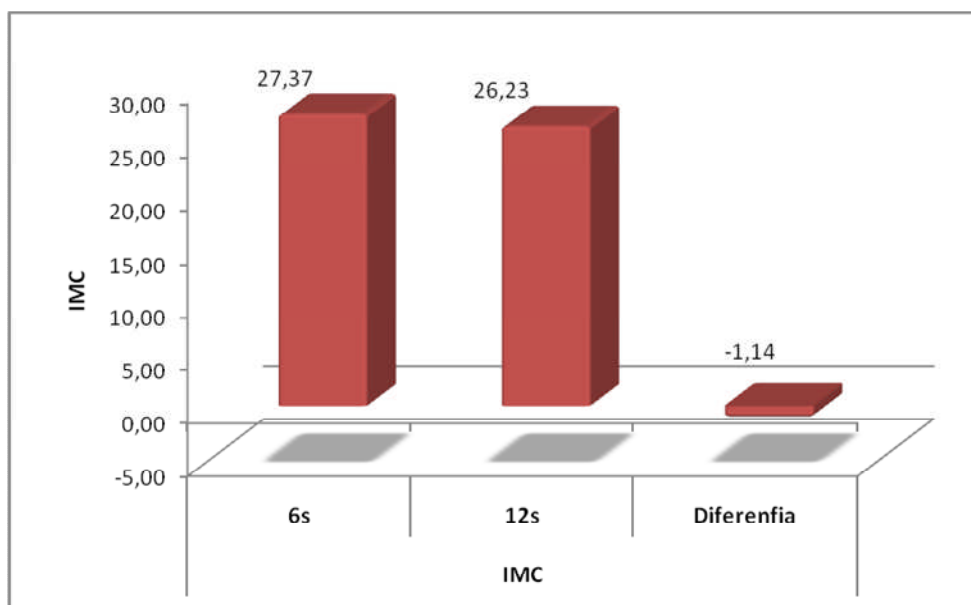


Figura 61. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 12 semanas de tratamiento.

4.1.3. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas

Peso

Como se puede observar en la Figura 62, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de peso de 3,18 kg.

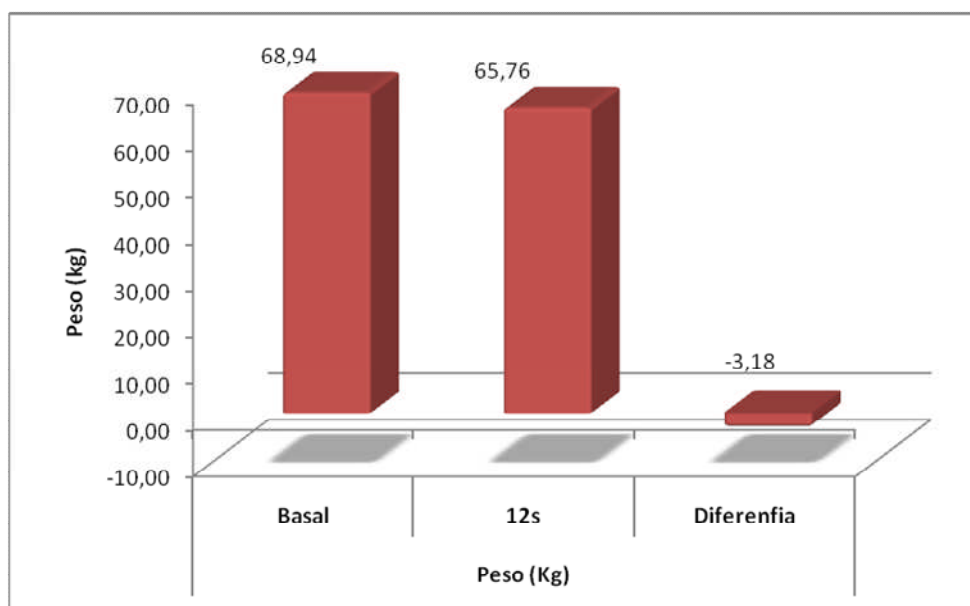


Figura 62. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 12 semanas de tratamiento.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante las 12 semanas de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 63, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del IMC de 1,28 sin significación estadística.

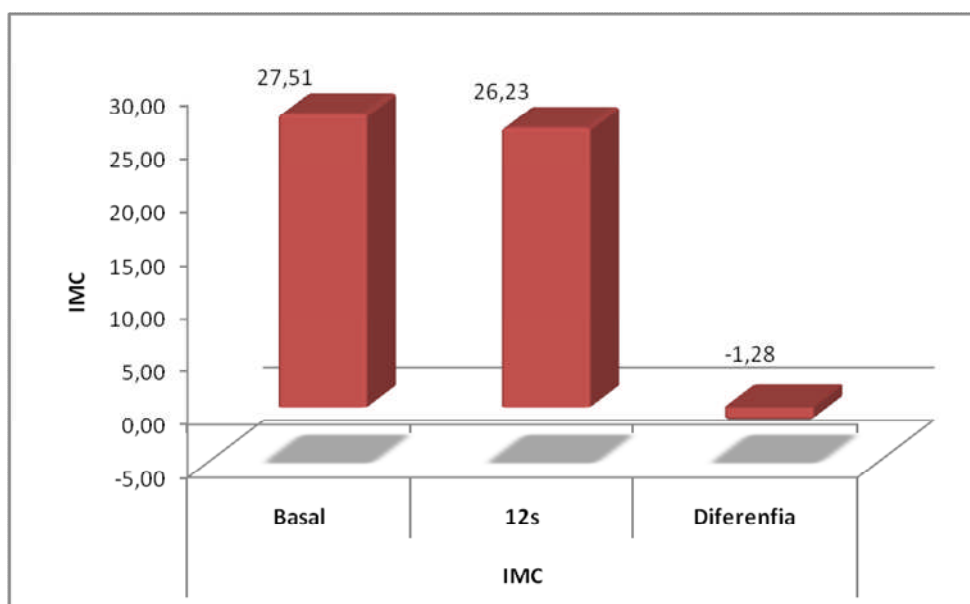


Figura 63. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 12 semanas de tratamiento.

4.2. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los ítems del índice de Blatt-Kupperman

En la siguientes Tablas (LXII, LXIII, LXIV), se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s – 12 s, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el índice de Blatt- Kupperman.

Tabla LXII. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 semanas.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia				
				Sup	Inf			
Sofocos	2,700	3,083	0,308	2,088	3,312	8,758	99,000	0,000*
Parestesia	0,420	1,216	0,122	0,179	0,661	3,454	99,000	0,001*
Insomnio	1,210	1,183	0,118	0,975	1,445	10,227	99,000	0,000*
Nerviosismo	1,090	1,471	0,147	0,798	1,382	7,410	99,000	0,000*
Tristeza	0,870	1,323	0,132	0,607	1,133	6,575	99,000	0,000*
Mareos	-0,140	3,887	0,389	-,0911	0,631	-0,360	99,000	0,720
Astenia	0,520	0,745	0,075	0,372	0,668	6,979	99,000	0,000*
Atralgias	0,510	0,785	0,078	0,354	0,666	6,498	99,000	0,000*
Cefaleas	0,340	0,655	0,065	0,210	0,470	5,193	99,000	0,000*
Palpitaciones	0,310	0,563	0,056	0,198	0,422	5,505	99,000	0,000*
Coitalgias	0,220	0,561	0,056	0,109	0,331	3,921	99,000	0,000*
Total	8,050	8,593	0,859	6,345	9,755	9,368	99,000	0,000*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Tabla LXIII. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 12 semanas.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia				
				Sup	Inf			
Sofocos	4,720	2,906	0,291	4,143	5,297	16,241	99,000	0,000*
Parestesia	1,130	1,662	0,166	0,800	1,460	6,801	99,000	0,000*
Insomnio	1,900	1,528	0,153	1,597	2,203	12,438	99,000	0,000*
Nerviosismo	1,870	1,680	0,168	1,537	2,203	11,133	99,000	0,000*
Tristeza	1,550	1,654	0,165	1,222	1,878	9,373	99,000	0,000*
Mareos	0,450	1,009	0,101	0,250	0,650	4,461	99,000	0,000*
Astenia	0,840	0,873	0,087	0,667	1,013	9,623	99,000	0,000*
Atralgias	0,170	0,753	0,075	0,021	0,319	2,258	99,000	0,026*
Cefaleas	0,560	0,857	0,086	0,390	0,730	6,538	99,000	0,000*

Palpitación	0,520	0,772	0,077	0,367	0,673	6,738	99,000	0,000*
Coitalgias	0,420	0,654	0,065	0,290	0,550	6,421	99,000	0,000*
Total	14,640	8,553	0,855	12,943	16,337	17,116	99,000	0,000*

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Tabla LXIV. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 12 semanas								
	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia				
				Sup	Inf			
Sofocos	2,020	2,365	0,237	1,551	2,489	8,539	99,000	0,000*
Parestesia	0,710	1,431	0,143	0,426	0,994	4,963	99,000	0,000*
Insomnio	0,690	1,346	0,135	0,423	0,957	5,126	99,000	0,000*
Nerviosismo	0,780	1,330	0,133	0,516	1,044	5,864	99,000	0,000*
Tristeza	0,680	1,302	0,130	0,422	0,938	5,224	99,000	0,000*
Mareos	0,590	4,224	0,422	-0,248	1,428	1,397	99,000	0,166
Astenia	0,320	0,695	0,069	0,182	0,458	4,607	99,000	0,000*
Atralgias	0,170	0,753	0,075	0,021	0,319	2,258	99,000	0,026*
Cefaleas	0,220	0,596	0,060	0,102	0,338	3,692	99,000	0,000*
Palpitaciones	0,210	0,537	0,054	0,103	0,317	3,908	99,000	0,000*
Coitalgias	0,200	0,512	0,051	0,098	0,302	3,903	99,000	0,000*
Total	6,590	9,108	0,911	4,783	8,397	7,236	99,000	0,000*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

4.2.1. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas

Ítem Sofocos

Como se puede observar en la Figura 64, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 2,70 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt-Kupperman.

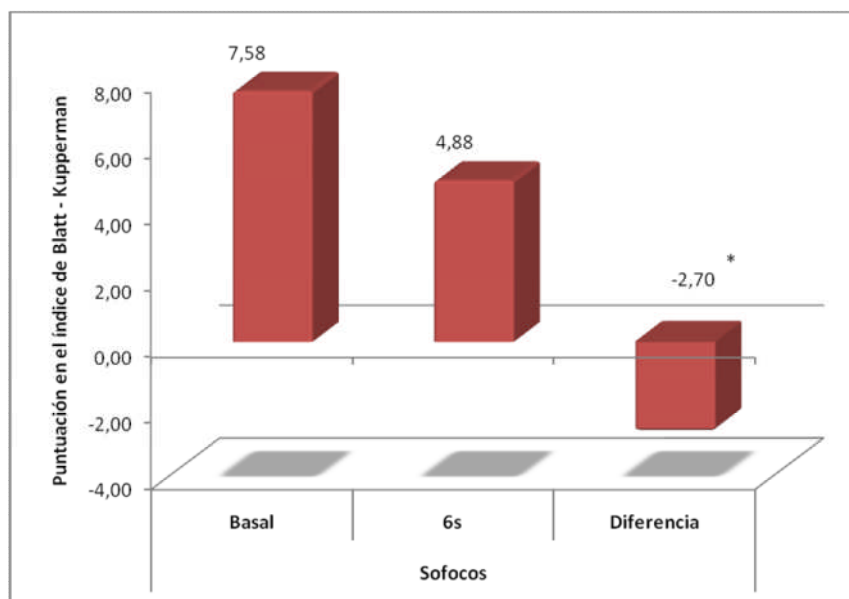


Figura 32. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem parestesias

Como se puede observar en la Figura 65, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,42 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem parestesias del índice de Blatt-Kupperman.

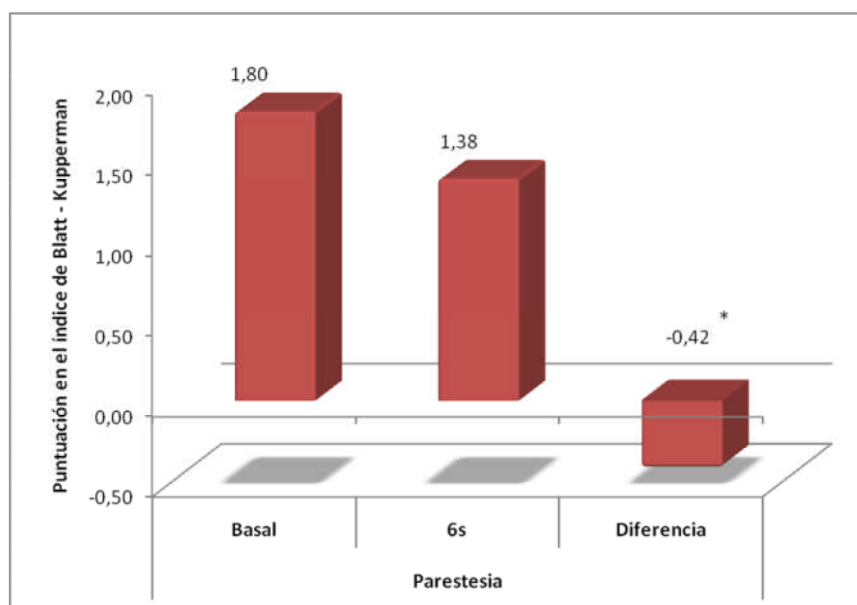


Figura 65. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem parestesia a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

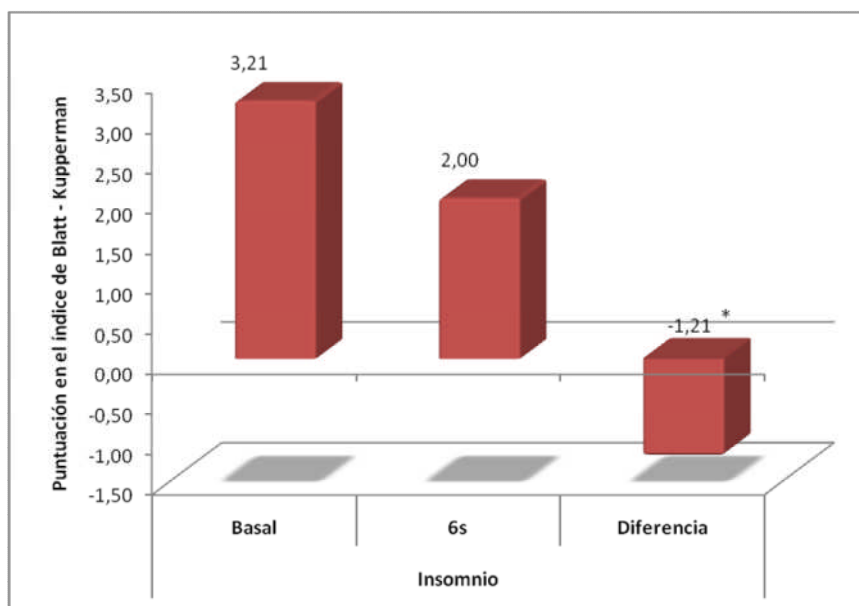
Ítem insomnio

Figura 66. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem insomnio a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,21 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem insomnio del índice de Blatt-Kupperman (Figura 66).

Ítem nerviosismo

Como se puede observar en la Figura 67, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,09 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem nerviosismo del índice de Blatt-Kupperman.

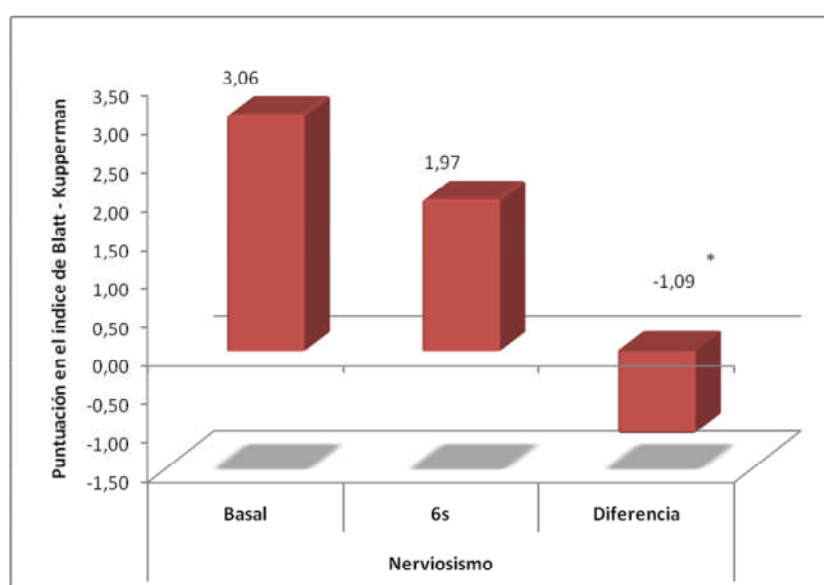


Figura 67. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem nerviosismo a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

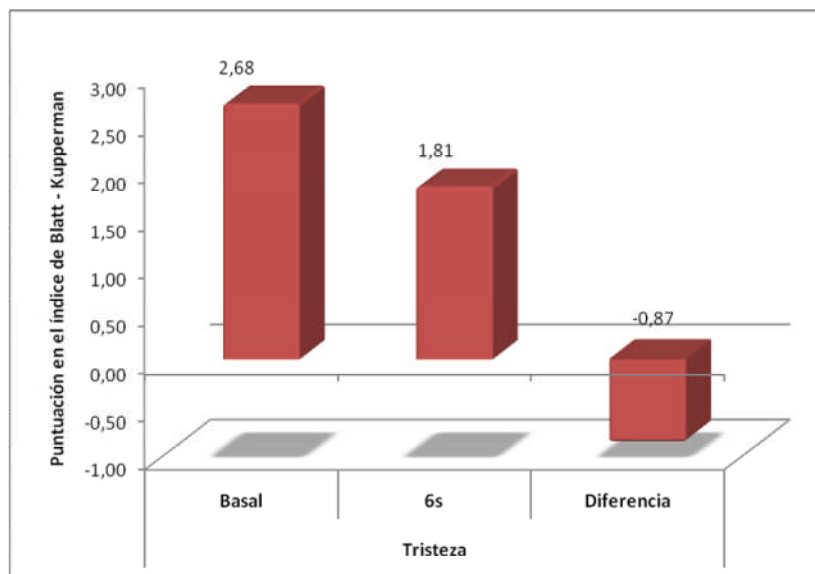
Ítem tristeza

Figura 68. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem tristeza a las 6 semanas de tratamiento.

Como se puede observar en la Figura 68, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,87 puntos la puntuación del ítem tristeza del índice de Blatt-Kupperman.

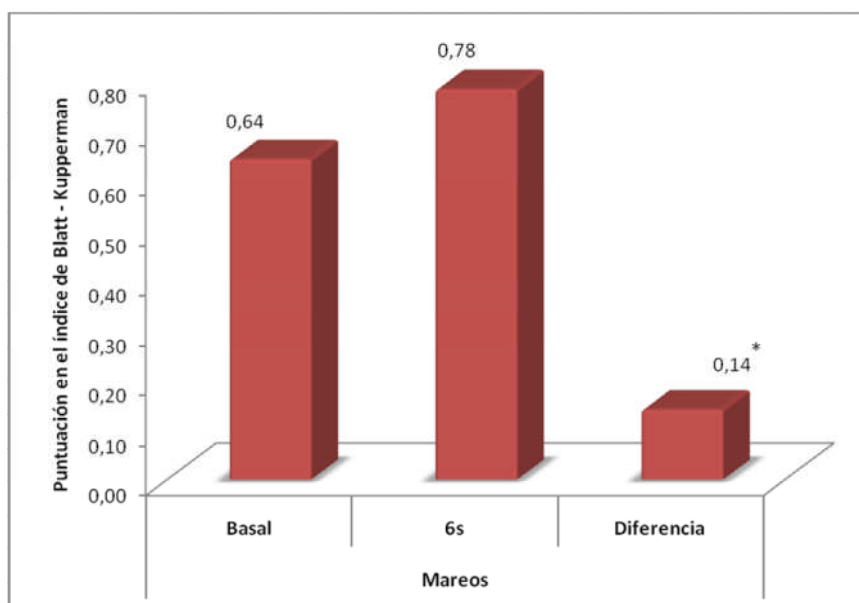
Ítem mareos

Figura 69. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem mareos a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 69, tras la administración del preparado de isoflavonas de soja se produjo un ligero aumento de 0,14 puntos ($p<0,05$), en la puntuación del ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem astenia

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,52 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman (Figura 70).

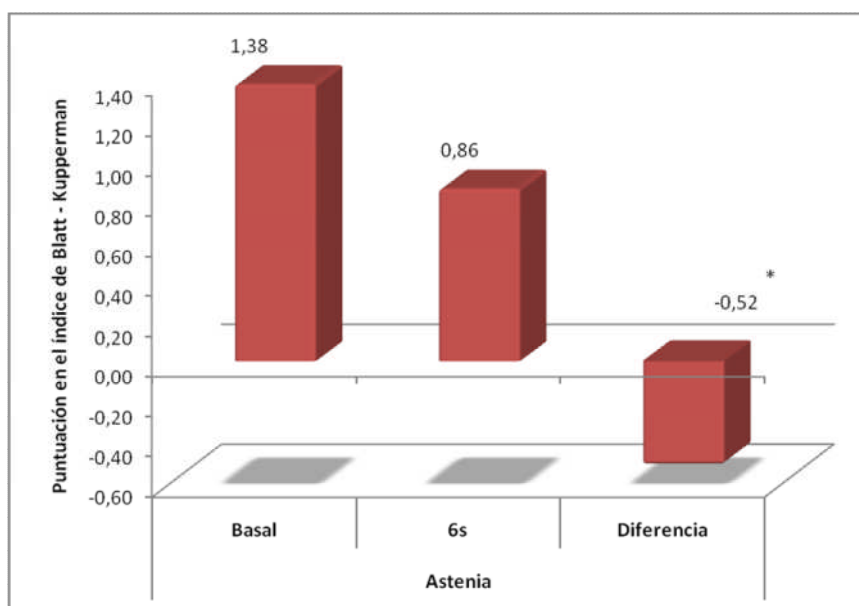


Figura 70. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem astenia a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem atralgias

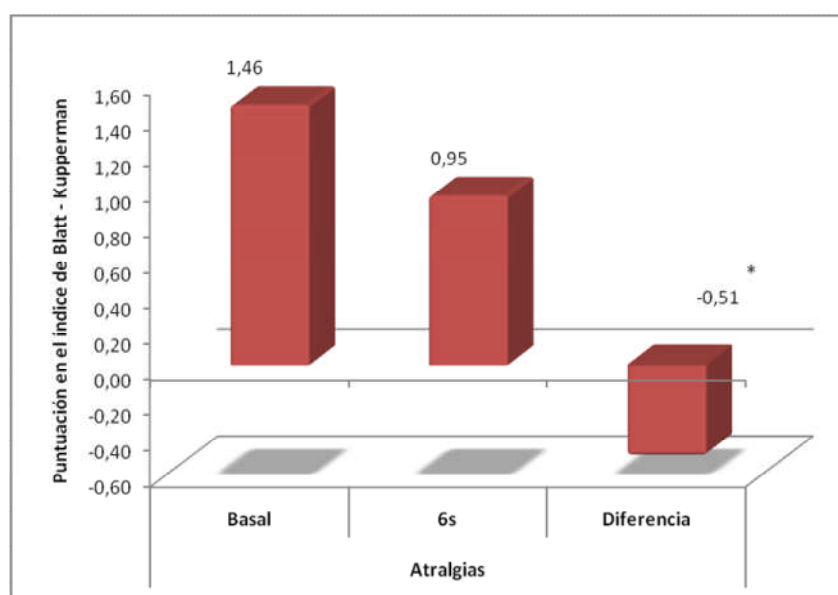


Figura 71. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem atralgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 71, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,51 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem cefaleas

Como se puede observar en la Figura 72, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,34 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

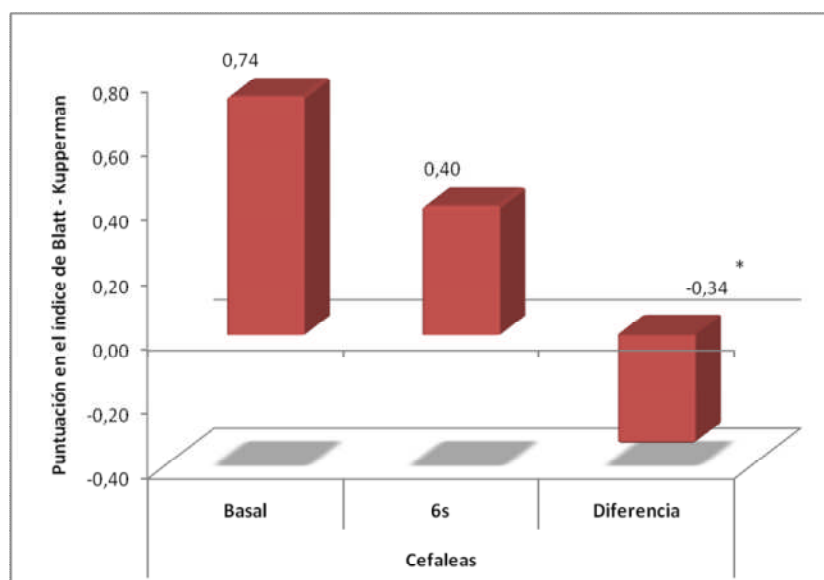


Figura 72. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem cefaleas a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

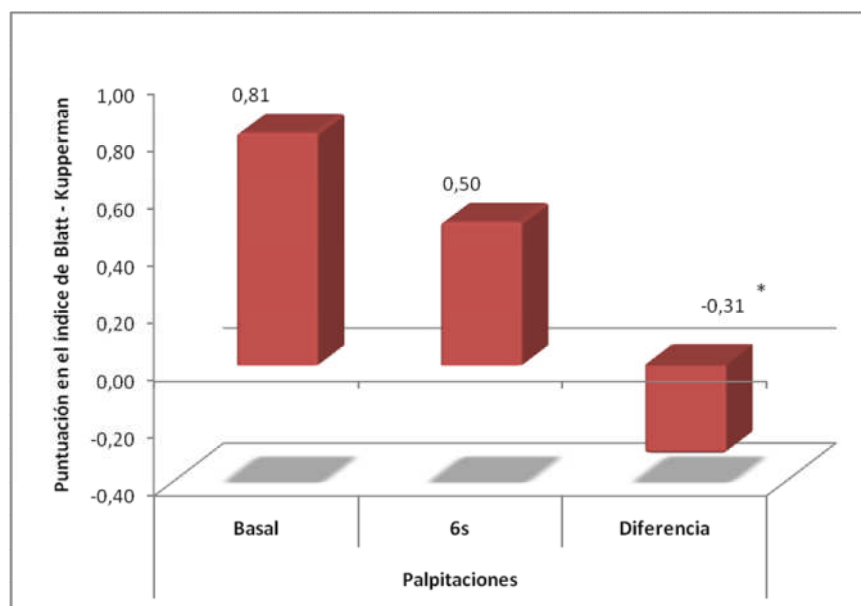
Ítem palpitaciones

Figura 73. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem palpitaciones a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 73, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,31 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.

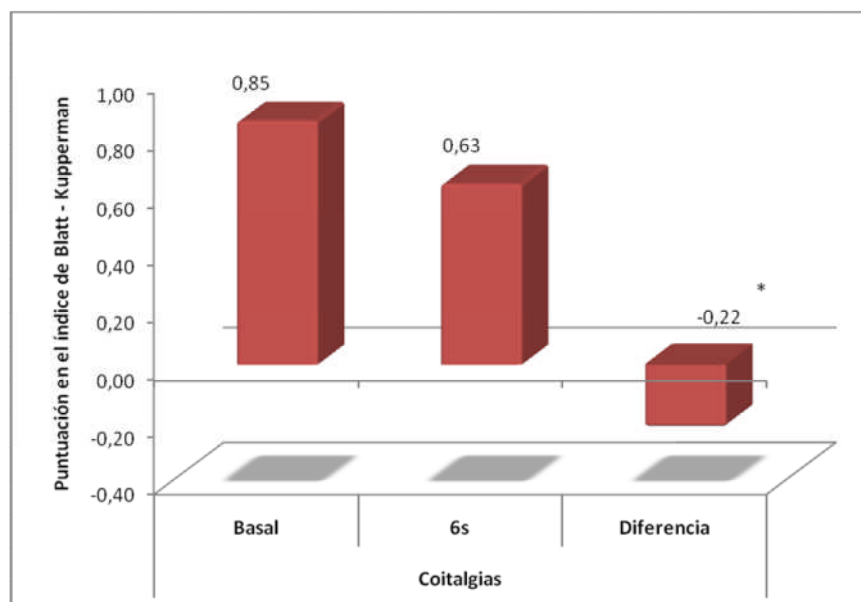
Ítem coitalgias

Figura 74. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem coitalgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 74, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,22 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

Puntuación total de índice de Blatt-Kupperman

Como se puede observar en la Figura 75, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 8,05 puntos ($p<0,05$) la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman.

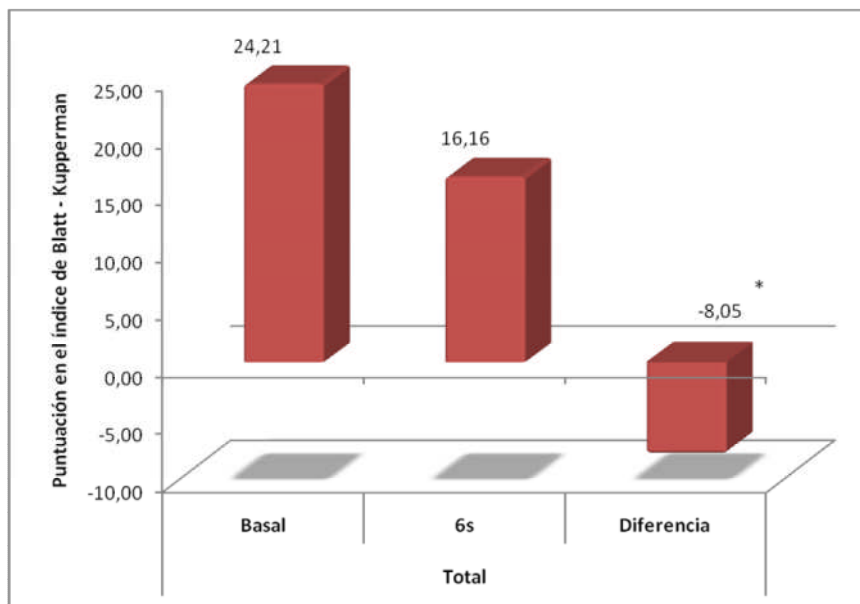


Figura 75. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

4.2.2. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas

Ítem Sofocos

Como se puede observar en la Figura 76, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 4,72 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt-Kupperman.

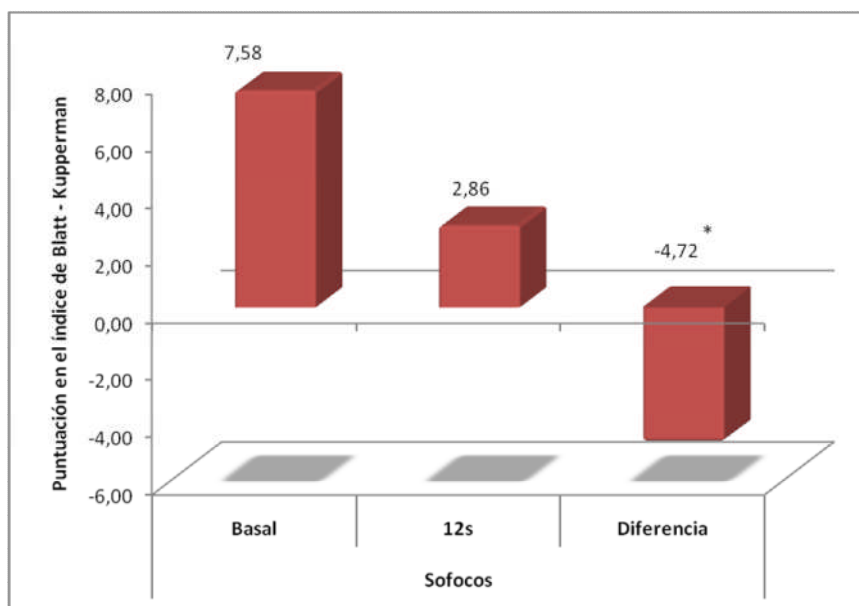


Figura 76. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem parestesias

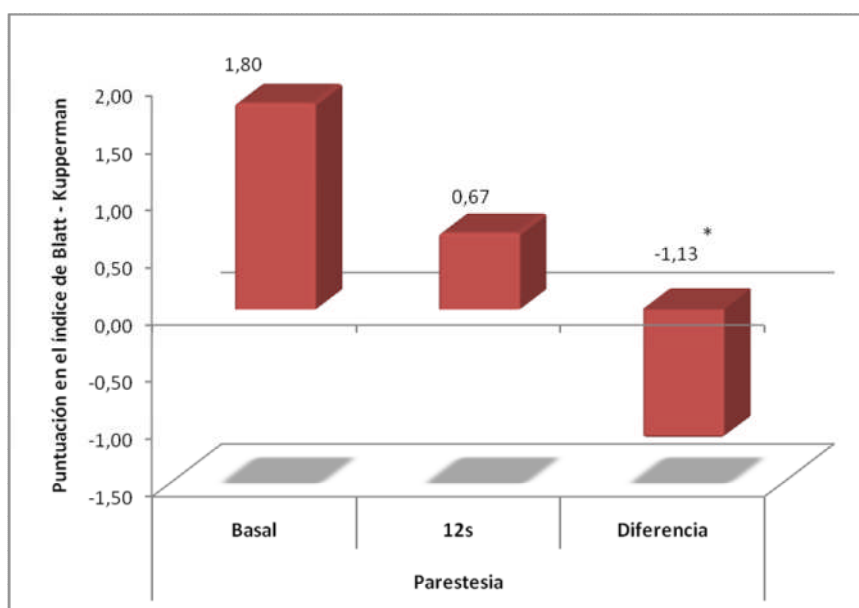


Figura 77. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem parestesias a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 77, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,13 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem parestesias del índice de Blatt-Kupperman.

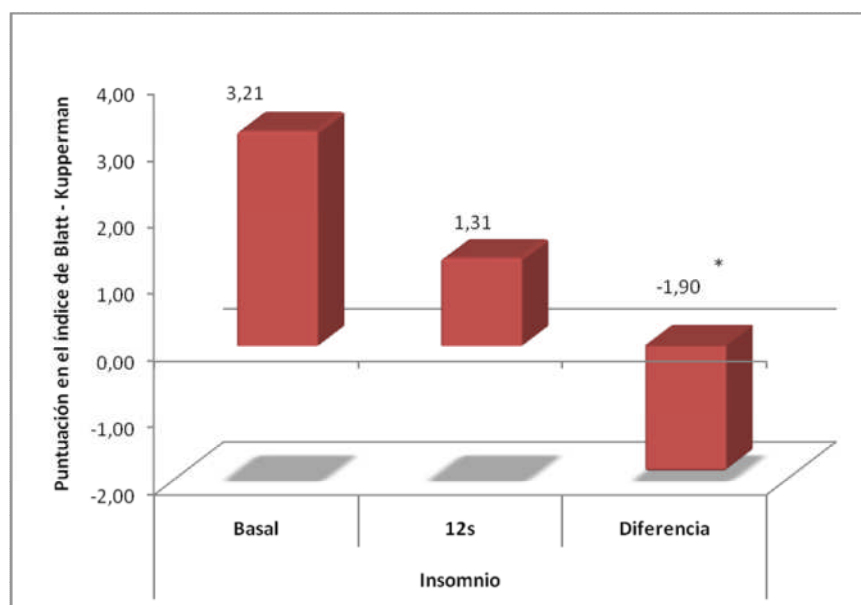
Ítem insomnio

Figura 78. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem insomnio a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,90 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem insomnio del índice de Blatt-Kupperman (Figura 78).

Ítem nerviosismo

Como se puede observar en la Figura 79, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,87 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem nerviosismo del índice de Blatt-Kupperman.

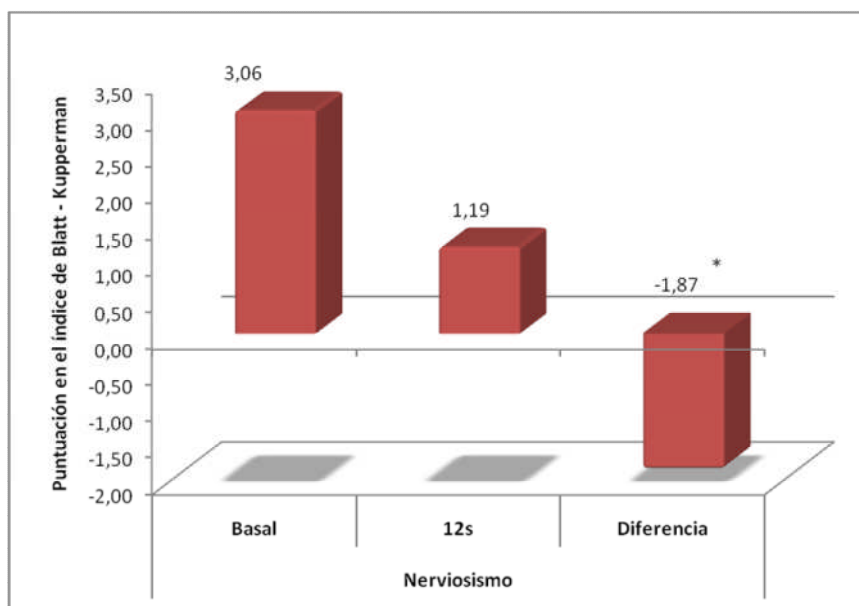


Figura 79. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem nerviosismo a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem tristeza

Como se puede observar en la Figura 80, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,55 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem tristeza del índice de Blatt-Kupperman.

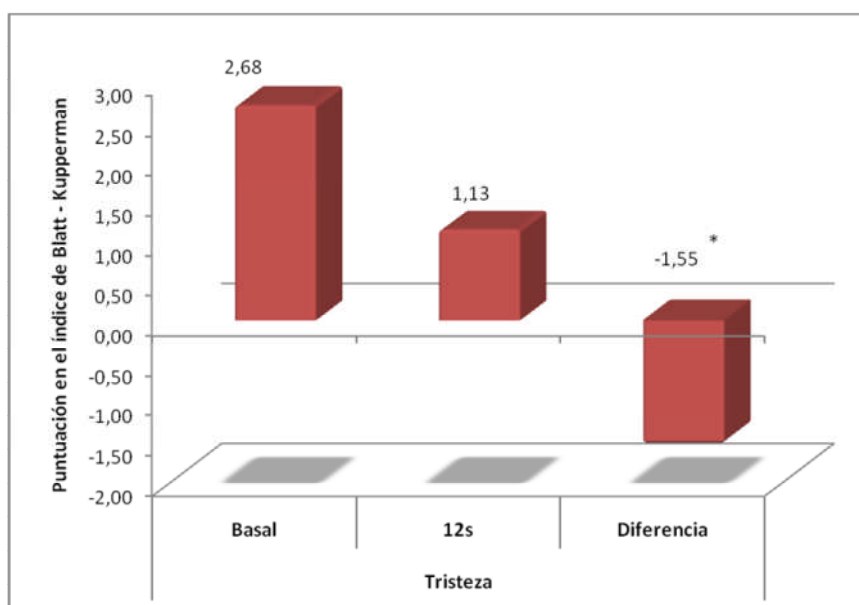


Figura 80. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem tristeza a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

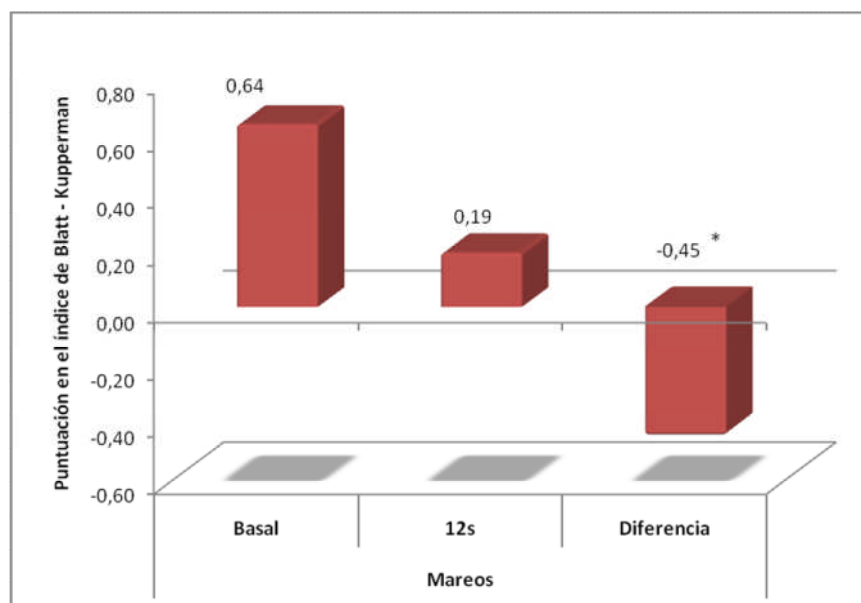
Ítem mareos

Figura 81. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem mareos a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 81, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,45 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman.

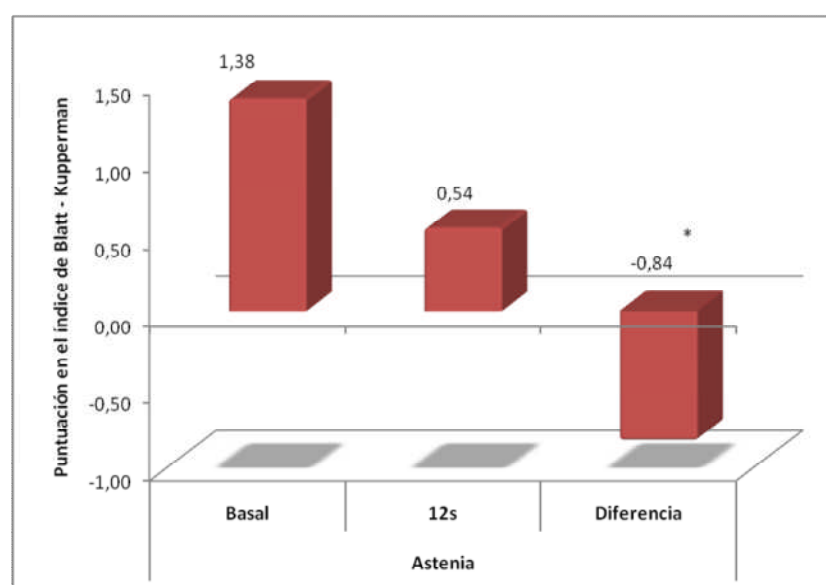
Ítem astenia

Figura 82. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem astenia a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 82, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,84 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem atralgias

Como se puede observar en la Figura 83, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,17 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

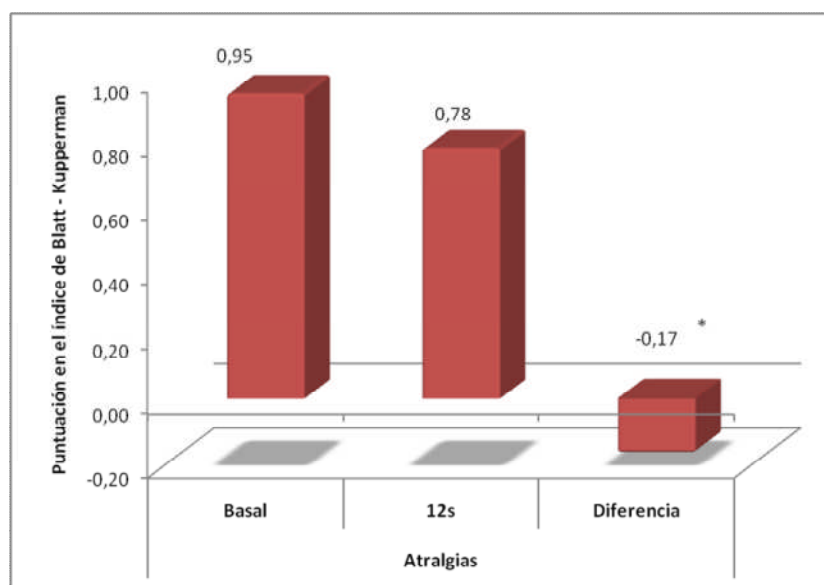


Figura 83. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem atralgias a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem cefaleas

Como se puede observar en la Figura 84, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,56 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

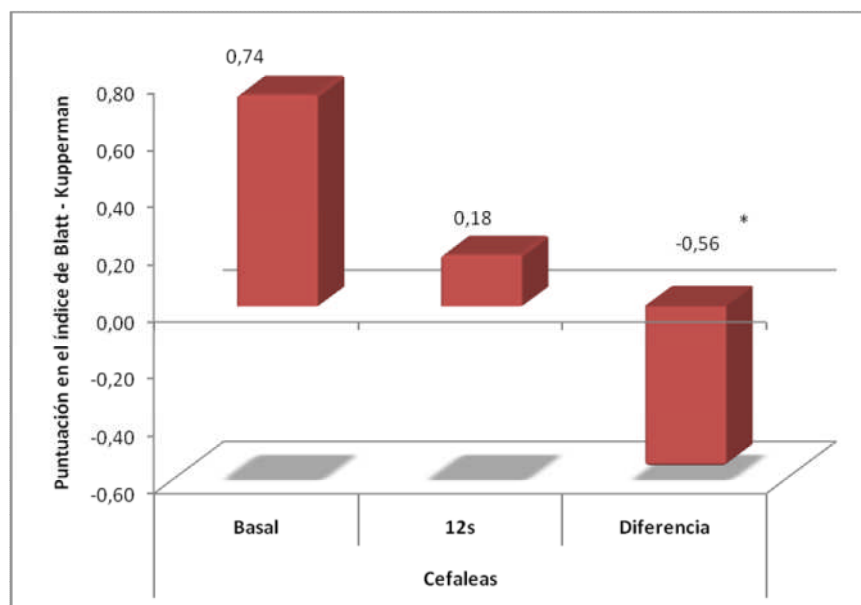


Figura 84. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem cefaleas a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem palpitaciones

Como se puede observar en la Figura 85, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,52 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.

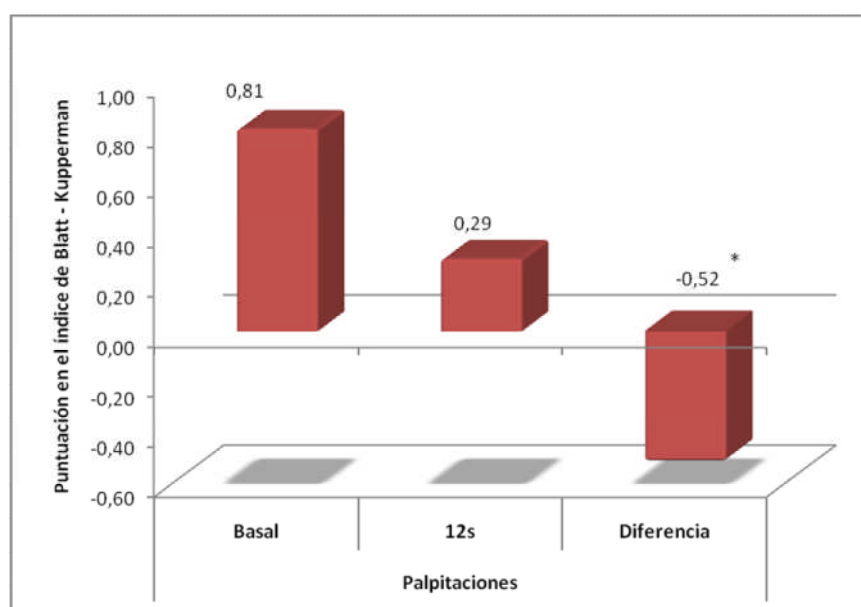


Figura 85. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem palpitaciones a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

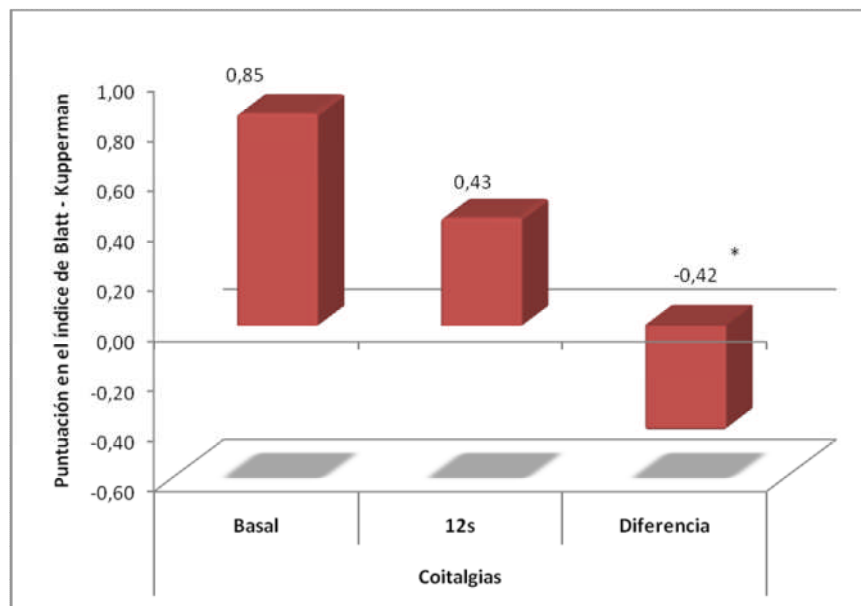
Ítem coitalgias

Figura 86. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem coitalgias a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 86, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,42 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

Puntuación total de índice de Blatt-Kupperman

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 14,64 puntos ($p<0,05$) la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman (Figura 87).

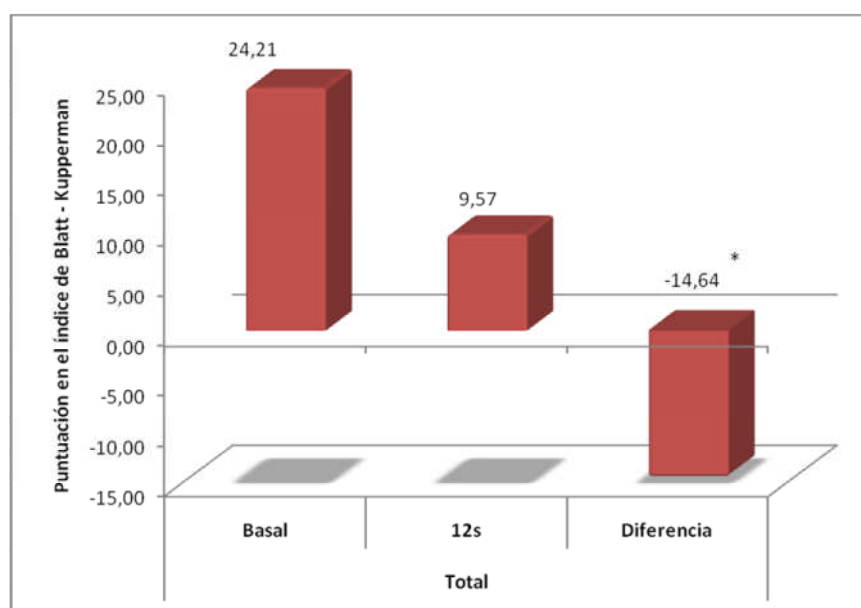


Figura 87. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

4.2.3. Respuesta al tratamiento y aumento de dosis a 80 mg.

En el análisis de eficacia, se observó que la dosis de 40 mg no fue eficaz en el 23 % de las pacientes durante las 6 primeras semanas, siendo necesario incrementar la dosis a 80 mg/día (Tabla LXV).

Tabla LXV. Respuesta a la dosis de 40 mg a las 6 semanas de tratamiento y aumento a dosis de 80 mg.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Aumento de dosis a 80 mg	NO	77	77,0	77,0	77,0
	Si	23	23,0	23,0	100,0
Total		100	100,0	100,0	

En la siguiente tabla, se resumen los datos de la prueba T, para las dosis de 80, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el índice de Blatt Kupperman (Tabla LXVI).

Tabla LXVI. Prueba T de muestras relacionadas: Dosis de 80 mg: 6 semanas vs 12 semanas.

	Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia		t		gl
				Sup	Inf			
Sofocos	2,652	2,248	0,469	1,680	3,624	5,657	22	0,000*
Parestesias	1,304	1,663	0,347	0,585	2,024	3,761	22	0,001*

Insomnio	1,000	1,784	0,372	0,229	1,771	2,689	22	0,013*
Nerviosismo	1,304	1,428	0,298	0,687	1,922	4,380	22	0,000*
Tristeza	0,652	1,027	0,214	0,208	1,096	3,045	22	0,006*
Mareos	0,261	0,689	0,144	-0,037	0,559	1,817	22	0,083
Astenia	0,609	0,783	0,163	0,270	0,947	3,730	22	0,001*
Atralgias	0,043	0,976	0,204	-0,379	0,466	0,214	22	0,833
Cefaleas	0,652	0,935	0,195	0,248	1,056	3,347	22	0,003*
Palpitaciones	0,130	0,626	0,130	-0,140	0,401	1,000	22	0,328
Coitalgias	0,261	0,541	0,113	0,027	0,495	2,313	22	0,030*
Total	8,870	7,701	1,606	5,540	12,200	5,524	22	0,000*

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Como se puede observar, las diferencias fueron todas estadísticamente significativas ($p < 0,05$), excepto para los ítems mareos, atralgias y palpitaciones, para el aumento de dosis a 80 mg en el periodo 6 semanas – 12 semanas.

Los datos sobre el efecto del aumento de dosis en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman se recogen en la Tabla LXVII. Cabe destacar que se produjo una disminución estadísticamente significativa en la reducción de los sofocos en 2,65 puntos ($p < 0,05$) y en la puntuación total del índice en 8,87 puntos ($p < 0,05$).

Tabla LXVII. Efecto del aumento de dosis de 40 a 80 mg diarios en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman.

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Sofocos	6s	7,70	23,00	2,40	0,50
	12s	5,04	23,00	2,75	0,57
	Diferencia	-2,65			
Parestesia	6s	2,52	23,00	1,93	0,40
	12s	1,22	23,00	1,57	0,33
	Diferencia	-1,30			
Insomnio	6s	3,22	23,00	1,44	0,30
	12s	2,22	23,00	1,28	0,27
	Diferencia	-1,00			
Nerviosismo	6s	3,00	23,00	1,38	0,29
	12s	1,70	23,00	1,11	0,23
	Diferencia	-1,30			
Tristeza	6s	2,61	23,00	0,94	0,20
	12s	1,96	23,00	1,07	0,22
	Diferencia	-0,65			
Mareos	6s	0,78	23,00	1,17	0,24
	12s	0,52	23,00	1,08	0,23
	Diferencia	-0,26			
Astenia	6s	1,43	23,00	1,08	0,23
	12s	0,83	23,00	0,89	0,18
	Diferencia	-0,61			

Atralgias	6s	1,48	23,00	1,04	0,22
	12s	1,43	23,00	1,08	0,23
	Diferencia	-0,04			
Cefaleas	6s	0,83	23,00	0,98	0,21
	12s	0,17	23,00	0,39	0,08
	Diferencia	-0,65			
Palpitaciones	6s	0,74	23,00	0,81	0,17
	12s	0,61	23,00	0,78	0,16
	Diferencia	-0,13			
Coitalgias	6s	0,83	23,00	1,03	0,21
	12s	0,57	23,00	0,73	0,15
	Diferencia	-0,26			
Total	6s	25,13	23,00	7,92	1,65
	12s	16,26	23,00	8,14	1,70
	Diferencia	-8,87			

4.3. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los parámetros bioquímicos y de presión arterial.

En este estudio se han medido los siguientes parámetros bioquímicos y los valores de TAS y TAD:

- Colesterol
- Colesterol – LDL
- Colesterol – HDL
- GOT
- GPT
- Hemoglobina
- Glucosa basal
- Creatinina

En la Tabla LXVIII, se resumen los datos de la prueba T, de las variables bioquímicas durante todo el periodo de estudio, basal – 12 semanas, y de presión arterial para los periodos, basal-6s, basal-12s y 6s-12s.

Tabla LXVIII. Prueba T de muestras relacionadas para los parámetros bioquímicos y de presión arterial.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia				
				Sup	Inf			
Bioquímica								
Colesterol	4,838	25,180	2,927	-0,996	10,672	1,653	73,000	0,103
LDL	5,216	20,131	2,340	0,552	9,880	2,229	73,000	0,029*

HDL	-4,659	11,420	1,328	-7,305	-2,014	-3,510	73,000	0,001*
TG	-3,027	29,507	3,430	-9,863	3,809	-0,882	73,000	0,380
GOT	-1,176	10,852	1,262	-3,690	1,339	-0,932	73,000	0,354
GPT	-0,189	5,332	0,620	-1,424	1,046	-0,305	73,000	0,761
Hb	0,266	1,843	0,214	-0,161	0,693	1,242	73,000	0,218
Creatinina	0,014	0,151	0,018	-0,021	0,049	0,792	73,000	0,431
Glucosa	-0,757	6,850	0,796	-2,344	0,830	-0,950	73,000	0,345
TAD								
Basal - 6s	5,000	20,946	2,435	0,147	9,853	2,053	73,000	0,044
Basal - 12s	2,189	8,413	0,978	0,240	4,138	2,238	73,000	0,028*
6s-12s	-2,811	21,206	2,465	-7,724	2,102	-1,140	73,000	0,258
TAS								
Basal - 6s	3,973	15,831	1,840	0,305	7,641	2,159	73,000	0,034*
Basal - 12s	1,378	9,242	1,074	-0,763	3,520	1,283	73,000	0,204
6s-12s	-2,595	14,239	1,655	-5,893	0,704	-1,568	73,000	0,121
* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.								

4.3.1. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol total (mg/dl).

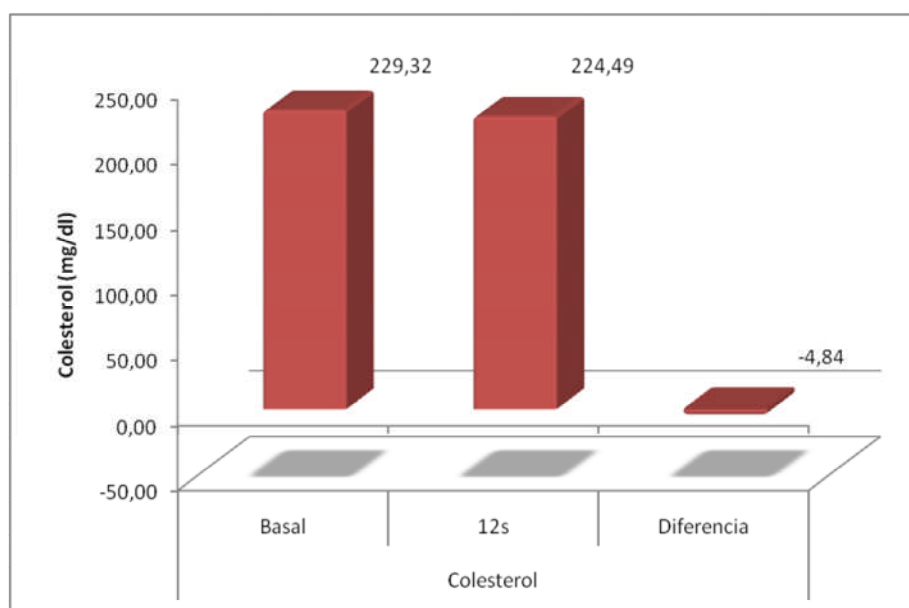


Figura 88. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol.

Como se puede observar en la Figura 88, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de colesterol de 4,84 mg/dl.

4.3.2. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol LDL (mg/dl)

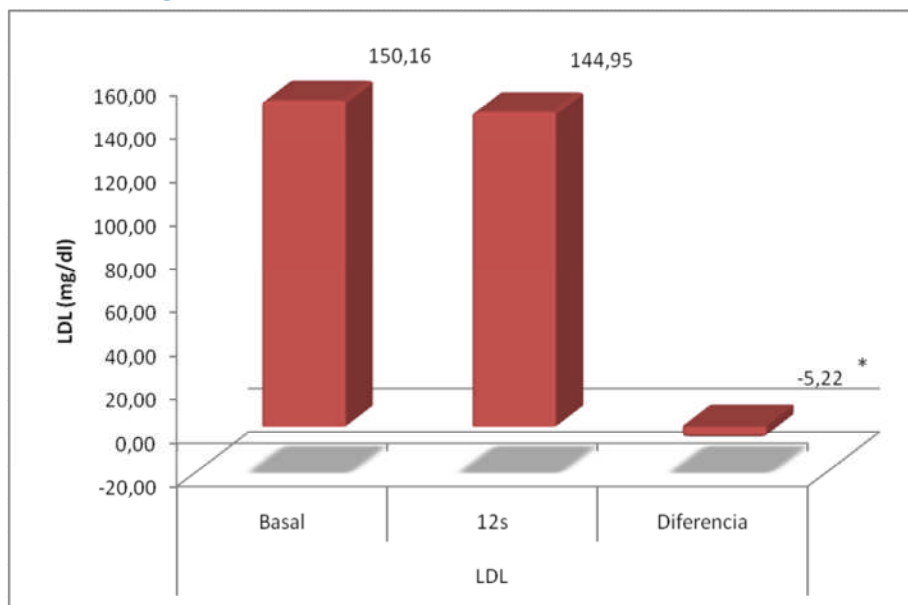


Figura 89. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol LDL (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 89, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de colesterol LDL de 5,22 mg/dl ($p < 0,05$).

4.3.3. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol HDL (mg/dl).

Como se puede observar en la Figura 90, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de colesterol HDL de 4.66 mg/dl ($p < 0,05$).

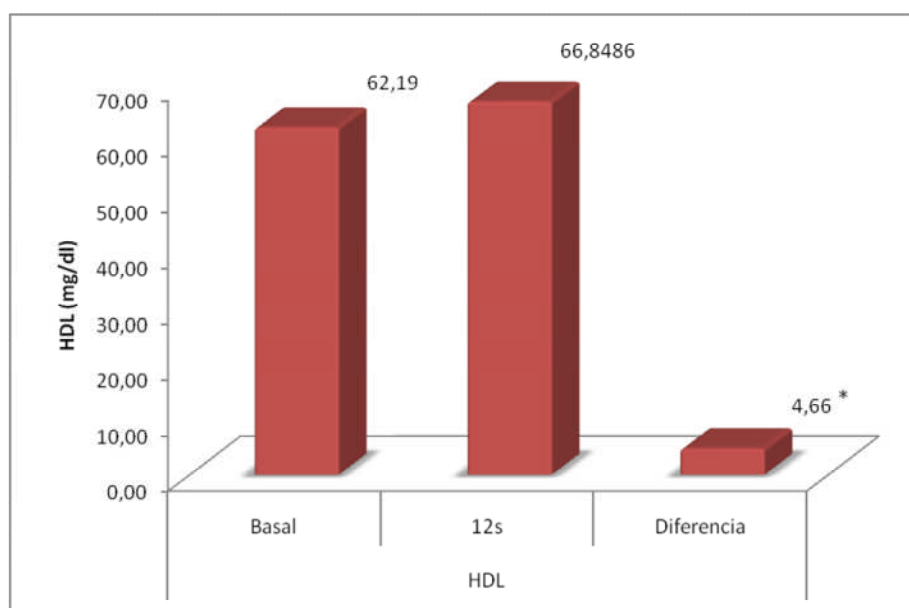


Figura 90. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol HDL.

4.3.4. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de triglicéridos (mg/dl)

Como se puede observar en la Figura 91, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de 3,03 mg/dl de la concentración de triglicéridos.

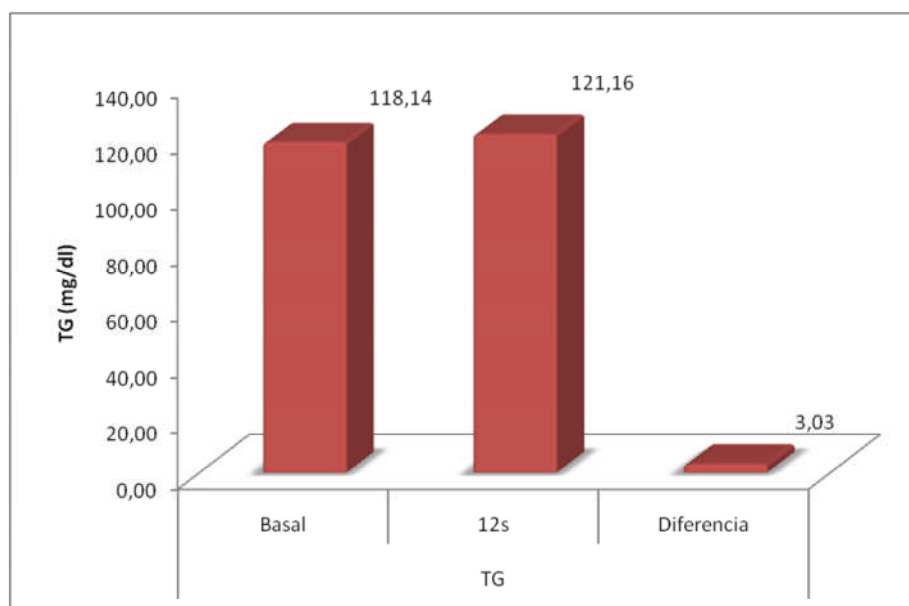


Figura 91. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de TG.

4.3.5. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GOT (mU/ml)

Como se puede observar en la Figura 92, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de GOT de 1,18 mU/ml.

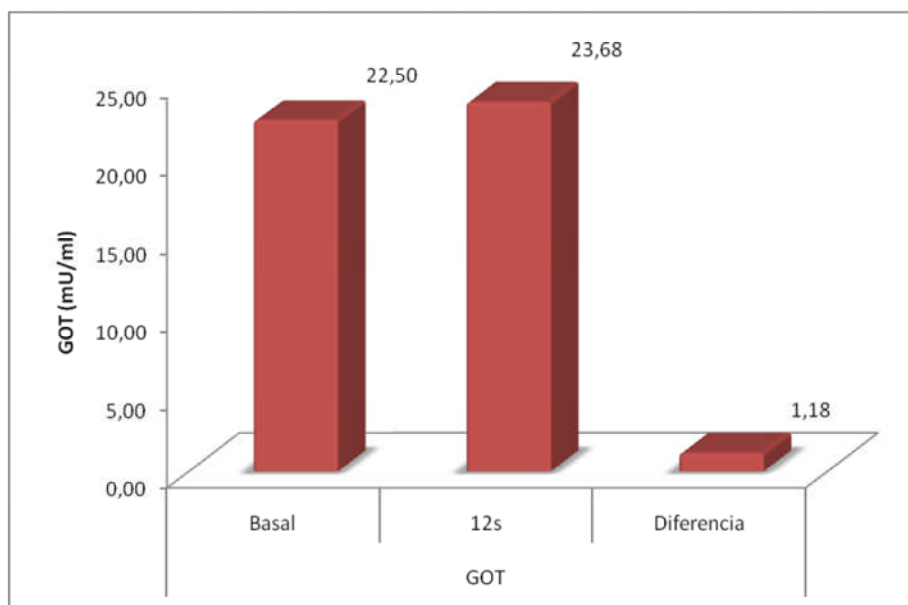


Figura 92. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de GOT.

4.3.6. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GPT (mU/ml)

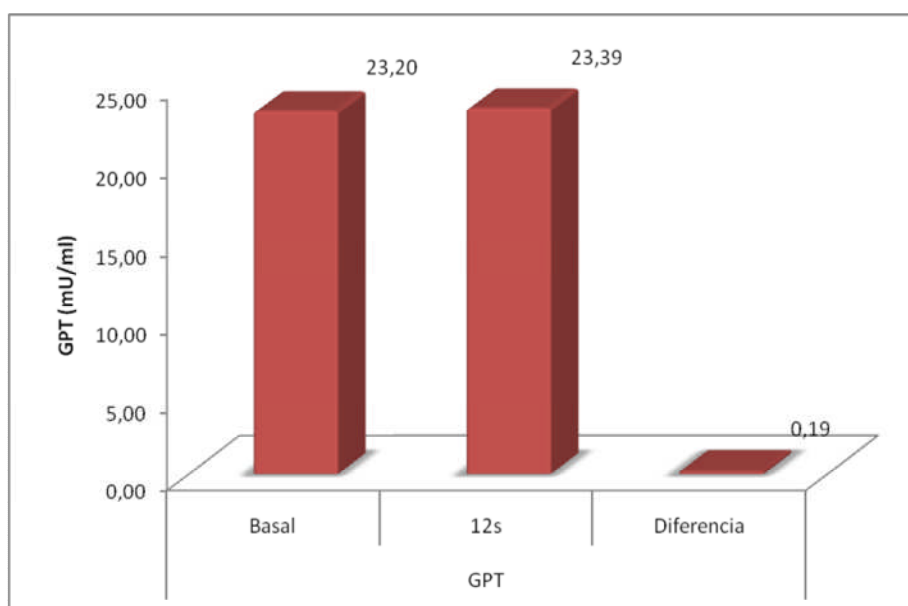


Figura 93. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de GPT.

Como se puede observar en la Figura 93, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de GPT de 0,19 mU/ml.

4.3.7. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Hb (g/dl)

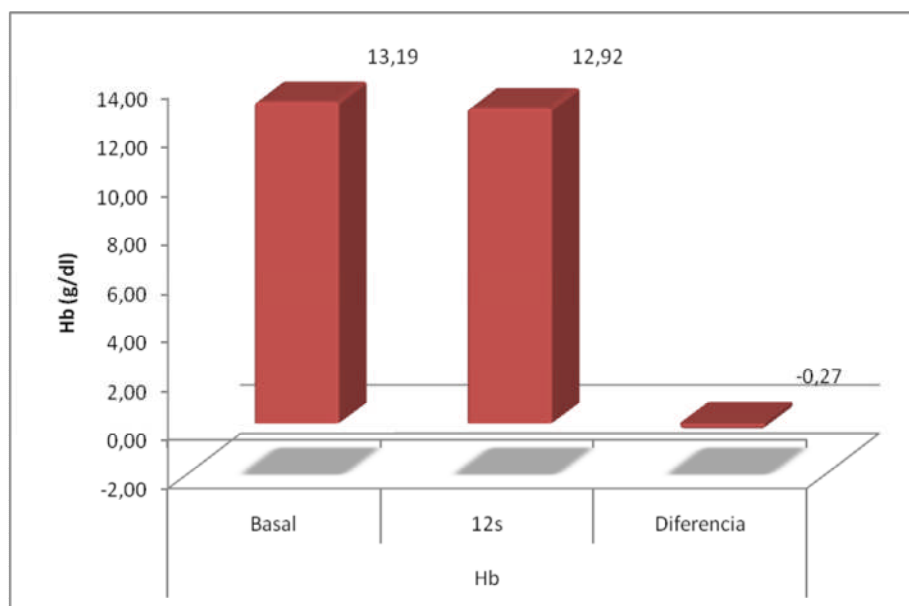


Figura 94. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de Hb.

Como se puede observar en la Figura 94, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una ligera disminución de la concentración de Hb de 0,27 g/dl.

4.3.8. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Creatinina (g/dl)

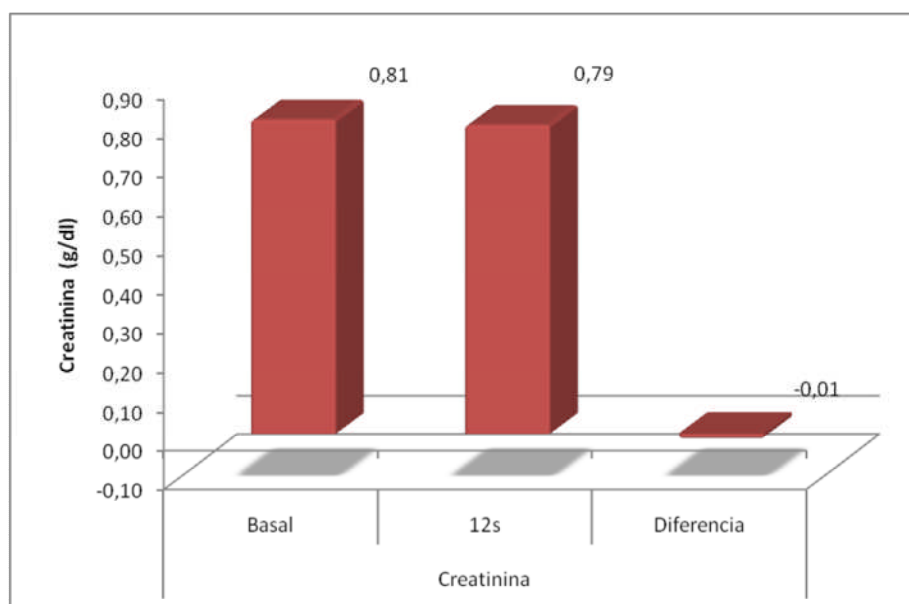


Figura 95. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de creatinina.

Como se puede observar en la Figura 95, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas no hay variaciones significativas en la concentración de Creatinina (disminución de 0,01 g/dl).

4.3.9. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Glucosa (mg/dl)

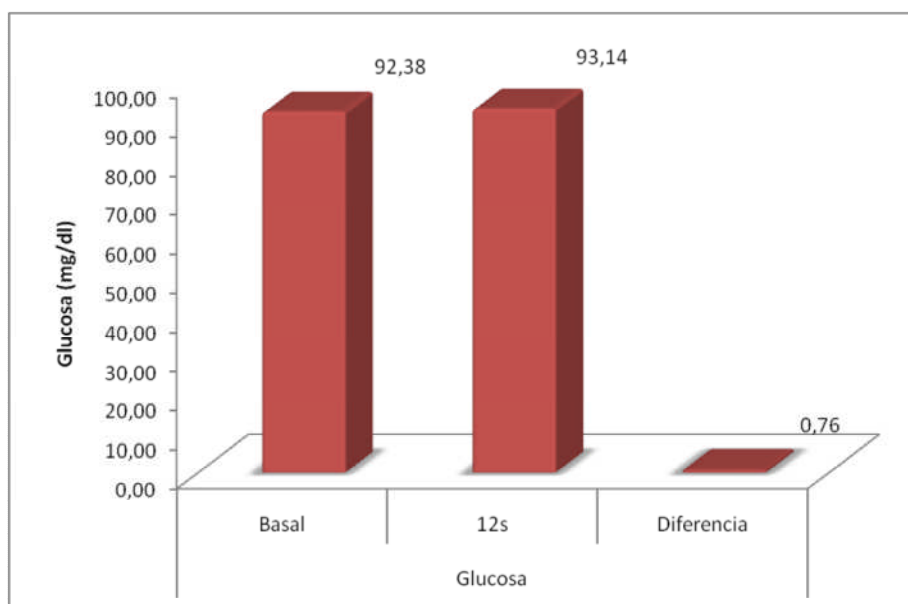


Figura 96. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de glucosa.

Como se puede observar en la Figura 96, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de Glucosa en sangre de 0,76 mg/dl..

4.3.10. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (mmHg)

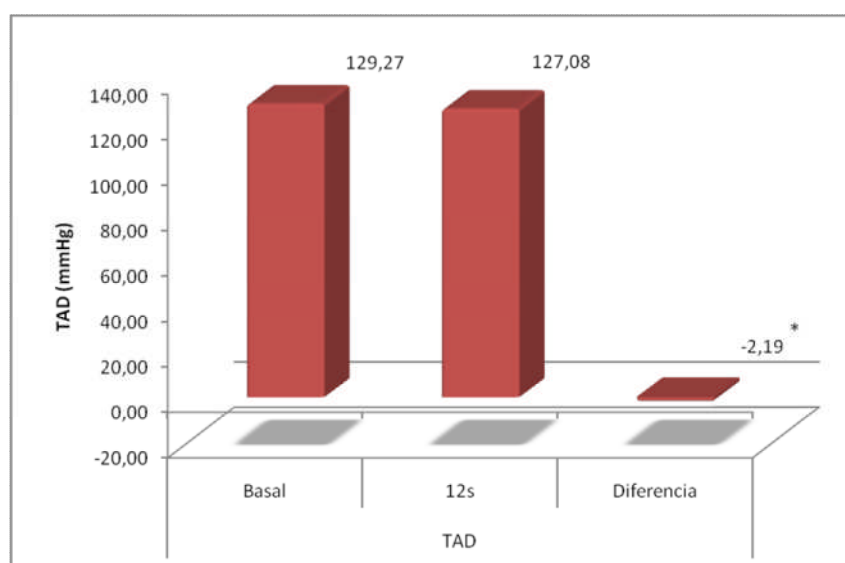


Figura 97. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (*p<0,05).

Como se puede observar en la Figura 97, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de 2,19 mmHg de la TAD ($p<0,05$).

4.3.11. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (mmHg)

Como se puede observar en la Figura 98, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de 1,38 mmHg de la TAS ($p<0,05$).

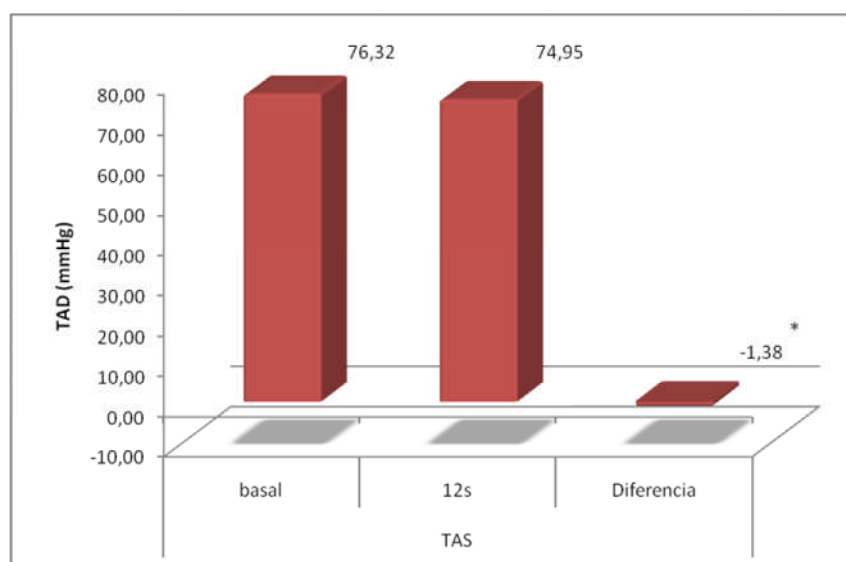


Figura 98. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (* $p<0,05$).

4.4. Seguridad del tratamiento con isoflavonas de soja

4.4.1. Seguridad endometrial

Sangrados

En la Tablas LXIX, LXX y LXXI, se reflejan la frecuencia de sangrados, así como la intensidad de los mismos a las 6 semanas y 12 semanas de tratamiento.

Tabla LXIX – Frecuencia de Sangrado a las 6 y 12 semanas de tratamiento.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
6 semanas	NO	97	97,0*	97,0	97,0
	SI	3	3,0*	3,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	
12 semanas	NO	96	96,0*	96,0	96,0
	SI	4	4,0*	4,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	
* $p<0,05$, Prueba Chi-cuadrado					

Como se puede observar en la tabla anterior no existe apenas variación en la frecuencia de sangrados durante el tratamiento, siendo mayoritario la ausencia de efectos a nivel endometrial, 97 % ($p<0,05$) a las 6 semanas y 96 % ($p<0,05$) a las 12 semanas.

Tabla LXX – Intensidad del sangrado a las 6 semanas.				
	NO		SI	
	n	%	n	%
Abundante	100	100	0	0
Escaso	0	0	100	100
Total	100	100	100	100

Con respecto a la intensidad del sangrado, la mayoría de las pacientes tuvieron un sangrado escaso (100 %) a las 6 semanas de tratamiento (Tabla LXX).

Tabla LXXI – Intensidad del sangrado a las 12 semanas.				
	NO		SI	
	n	%	n	%
Abundante	99	99	1	1
Escaso	1	1	99	99
Total	100	100	100	100

Como se puede observar en la Tabla LXXI la mayoría de las pacientes (99 %) presentaron un sangrado escaso, habiendo un aumento de este porcentaje del 1 % (1 caso) con respecto a las 12 semanas de tratamiento.

4.4.2. Seguridad en Mama

Con respecto a la seguridad a nivel de mama en la siguiente tabla se describen los resultados con respecto a la frecuencia de la mastodinia en las pacientes que participan en el estudio (Tabla LXXII).

Tabla LXXII – Frecuencia de la mastodinia a lo largo del estudio.						
	Basal		6 semanas		12 semanas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Nunca	54	54	69	69	81	81
Alguna rara vez	34	34	27	27	15	15
Con Frecuencia	12	12	2	2	4	0
Casi siempre	0	0	1	1	0	0
Constantemente	0	0	1	1	0	0

Como se puede observar en la siguiente figura, la mayoría de las pacientes no presentaban a las 6 semanas de tratamiento síntomas de mastodinia, produciéndose un aumento de este porcentaje del 6 % ($p<0,05$) con respecto a la visita basal. Por otro lado,

en este periodo del estudio se produjo una reducción de los síntomas de mastodinia en la mayoría de las pacientes que recibieron el tratamiento con isoflavonas de soja; “alguna rara vez” - 7 % ($p<0,05$), “con frecuencia” - 10 %, apareciendo 1 caso con dolor “casi siempre” (aumento de 1,0 %, $p<0,05$) y otro con dolor en el pecho “constantemente” (aumento de 1,0 %, $p<0,05$).

Con respecto a la semana 12, se observó un aumento del 27 % ($p<0,05$) de las pacientes que no reportaron síntomas de mastodinia. Asimismo, se produjo una disminución del 8 % ($p<0,05$) de las pacientes que presentaban mastodinia “con frecuencia” y del 19 % ($p<0,05$) del que presentaban mastodinia “alguna rara vez”. Cabe reflejar que en el periodo final de estudio no comunicaron síntomas más acusados de mastodinia (Figura 99).

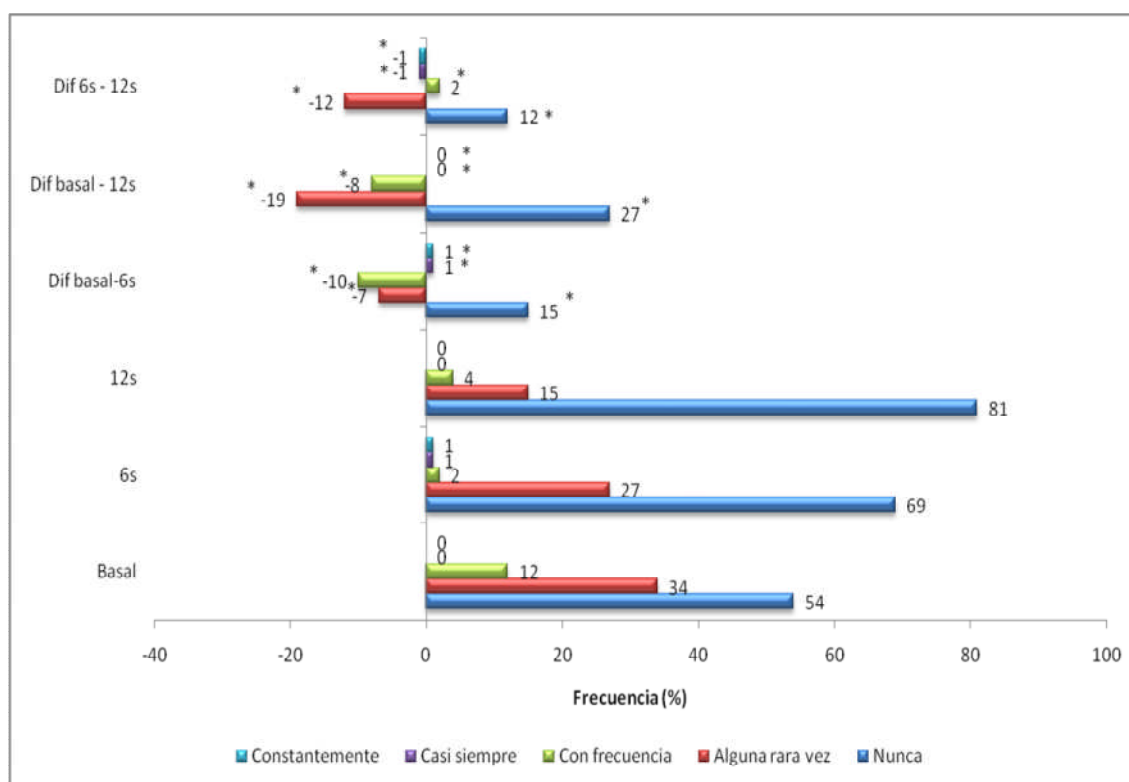


Figura 99. Frecuencia de la mastodinia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p<0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

4.5. Calidad de vida y satisfacción

4.5.1. Calidad de vida sexual

Con respecto a la calidad de vida sexual, se les interrogó sobre el dolor en las relaciones sexuales y sobre la calidad de la vida sexual.

En la Figura 100, se recogen los datos de dolor en las relaciones sexuales a lo largo del tratamiento.

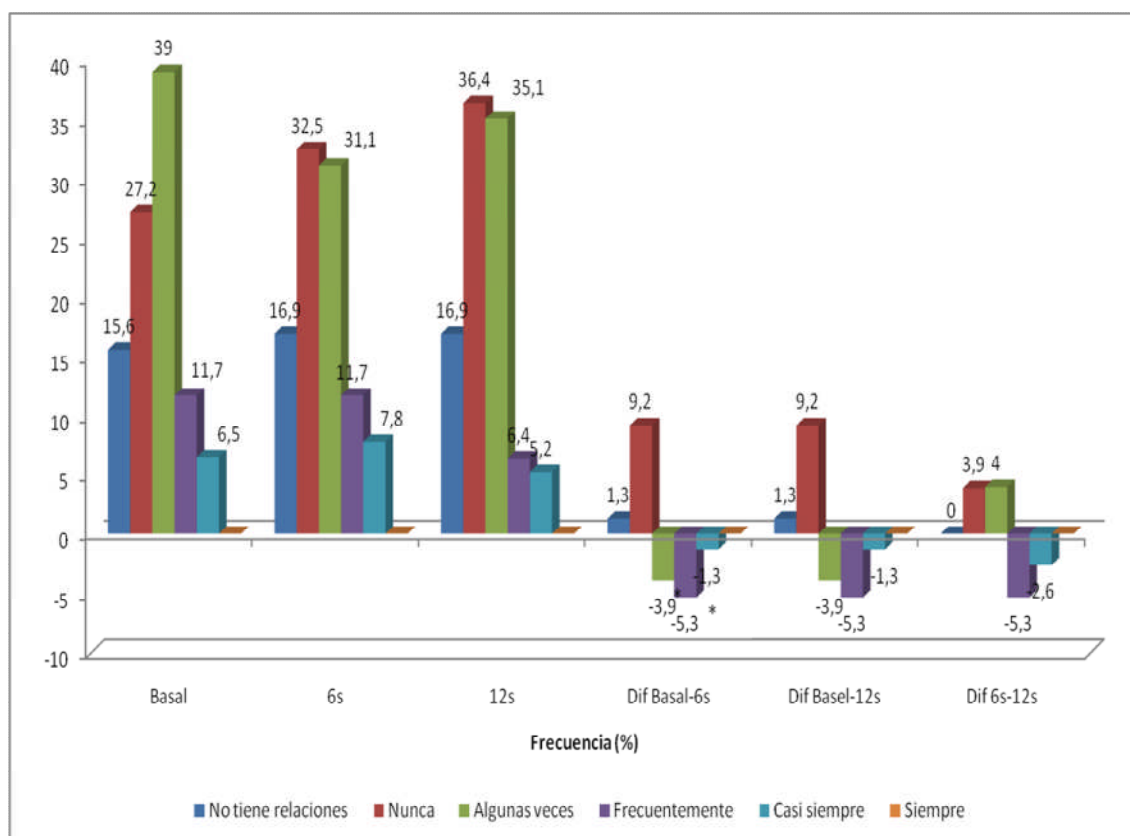


Figura 100. Frecuencia de la aparición de coitlalgia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p < 0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

Como se observa en la figura anterior, el tratamiento con isoflavonas produjo una cierta mejoría en el dolor de las relaciones sexuales objetivándose un aumento de 9,2 % de las pacientes que reportaron no tener dolor en las relaciones sexuales a las 6 semanas de tratamiento ($p < 0,05$) y del 9,2 % a las 12 semanas de tratamiento ($p < 0,05$).

A las participantes, aunque no era el objetivo principal del estudio, también se les preguntó acerca de su vida sexual. Con respecto a este punto, los resultados reflejaron que ésta mejoró levemente al final del tratamiento, con una valoración positiva (aceptable / buena / muy buena) final del tratamiento del 65 % frente al 63,7 % de la visita inicial (Figura 101).

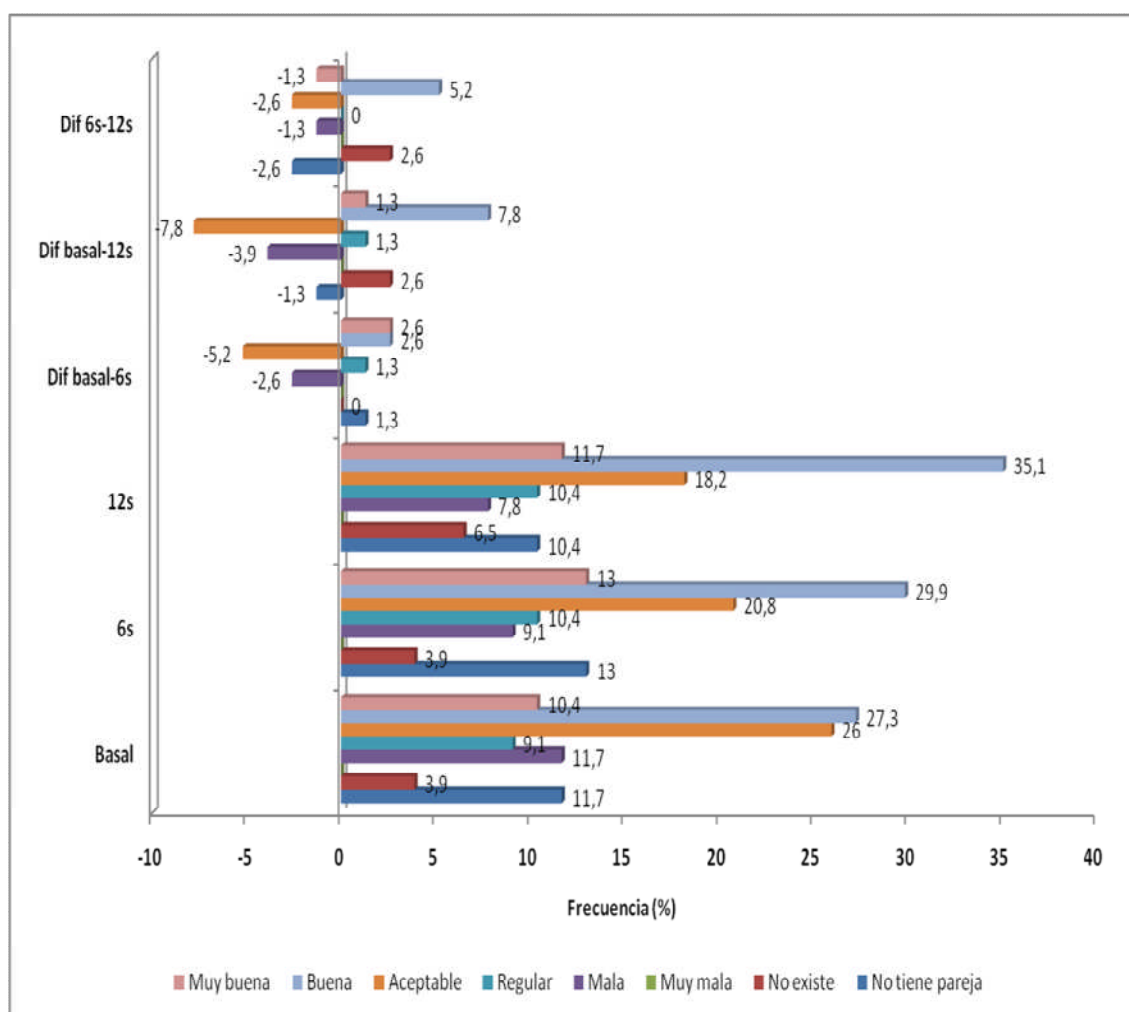


Figura 101. Evolución de la calidad de vida sexual durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento.

4.5.2. Calidad de vida

También se les interrogó a las pacientes sobre la calidad de vida en las visitas intermedias y la influencia del tratamiento la mejoría o no en su percepción subjetiva de calidad de vida.

Así, todas las participantes en el grupo de la C.A. de Cataluña reportaron mejoría con respecto a su calidad de vida tanto a las 6 semanas como a las 12 semanas (Figura 102).

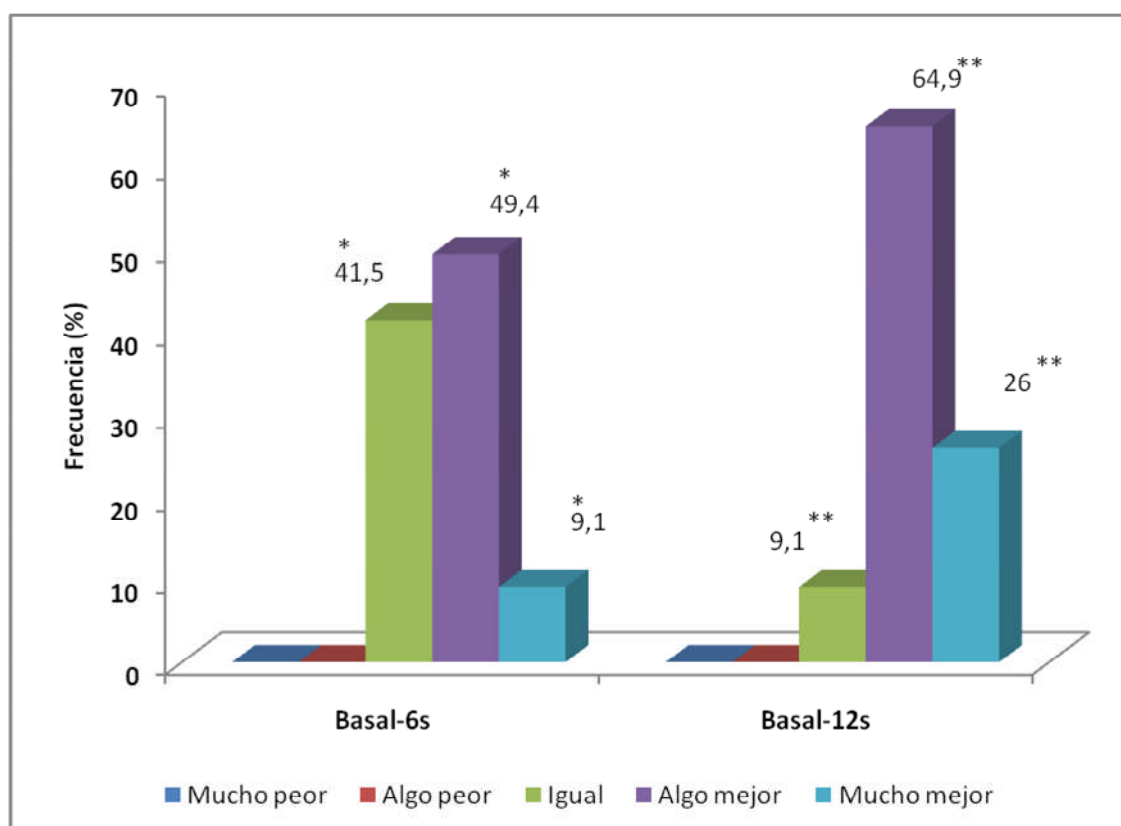


Figura 33. Evolución de la calidad de vida durante el tratamiento. (** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

4.5.3. Satisfacción con el tratamiento

Por último, se preguntó, tanto a la paciente como al ginecólogo, por su apreciación del tratamiento, lo que nos permite conocer la el grado de satisfacción con el mismo. En este punto hay que destacar que la mayoría, tanto pacientes como los investigadores, valoraban el tratamiento como bueno/muy bueno (Figura 103).

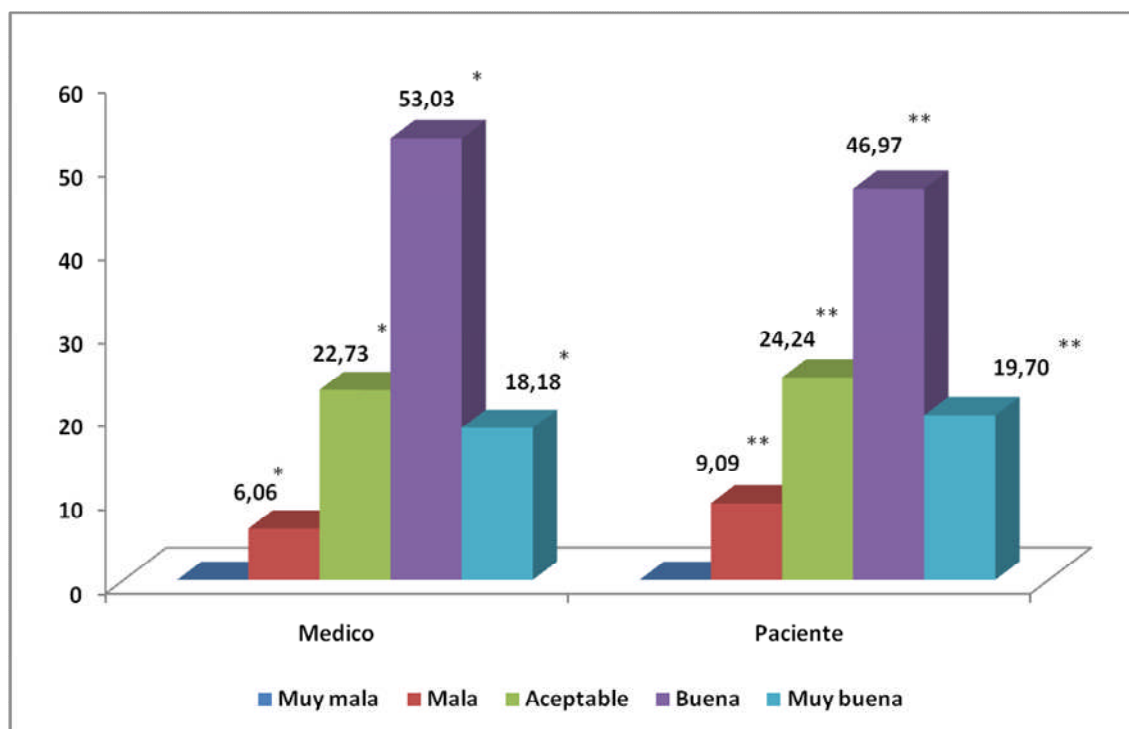


Figura 103. Satisfacción con el tratamiento. (** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

5. GRUPO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos y bioquímicos, incluidos en el estudio de las usuarias incluidas en el grupo de tratamiento con el preparado de isoflavonas de soja en el grupo de la C.A. de Madrid. En las siguientes tablas se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s- 12s, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

5.1. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los parámetros antropométricos

En la siguiente tabla se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s-12 s, para muestras relacionadas de las variables antropométricas (Tabla LXXIII).

Tabla LXXIII - Prueba T para muestras relacionadas.

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC		t	gl	
					Sup	Inf			
Peso	Basal - 6s	-0,33	1,21	0,10	-0,53	-0,14	-3,36	150	0,001*
	Basal - 12s	0,47	6,63	0,55	-0,60	1,55	0,87	147	0,387
	6s - 12s	0,80	6,69	0,55	-0,28	1,89	1,46	147	0,146
IMC	Basal - 6s	-0,14	0,50	0,04	-0,22	-0,06	-3,36	150	0,001*
	Basal - 12s	0,17	2,42	0,20	-0,23	0,56	0,84	147	0,404
	6s - 12s	0,30	2,43	0,20	-0,09	0,70	1,51	147	0,134
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.									

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

5.1.1. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas.

Peso

Como se puede observar en la Figura 104, tras 6 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de peso de 0,33kg ($p < 0,05$).

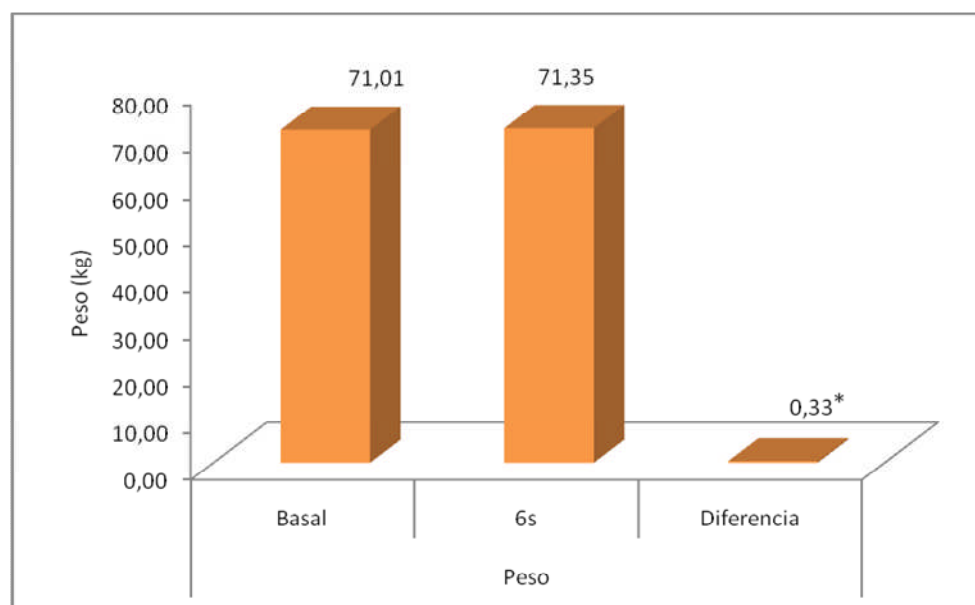


Figura 104. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 6 semanas de tratamiento ($p < 0,05$).

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante las 6 semanas de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 105, tras 6 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento del IMC de 0,14 ($p<0,05$).

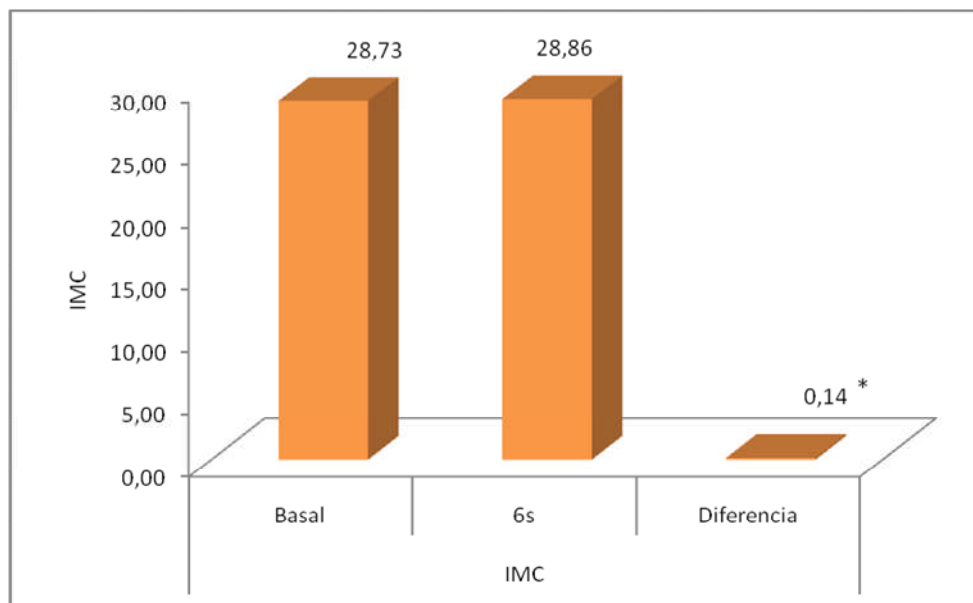


Figura 34. Influencia del tratamiento en el IMC a las 6 semanas de tratamiento ($p<0,05$).

5.1.2 Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos en el periodo 6 semanas – 12 semanas.

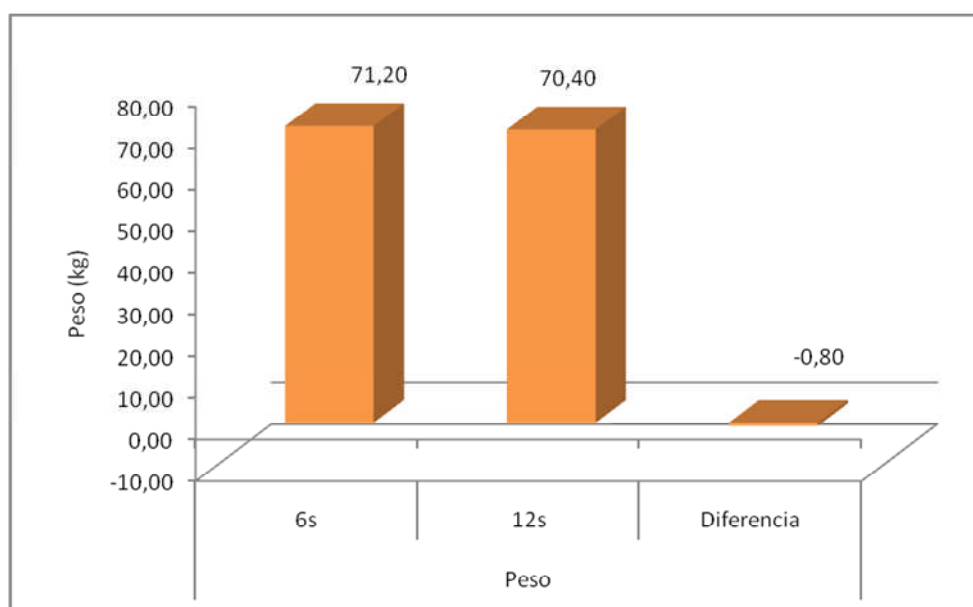
Peso

Figura 106. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 6 semanas de tratamiento.

Como se puede observar en la Figura 106, en el periodo 6 semanas – 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del peso de 0.80 kg sin significación estadística.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante este periodo de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 107, en el periodo 6 semanas 12 – semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del IMC de 0,30, sin significación estadística.

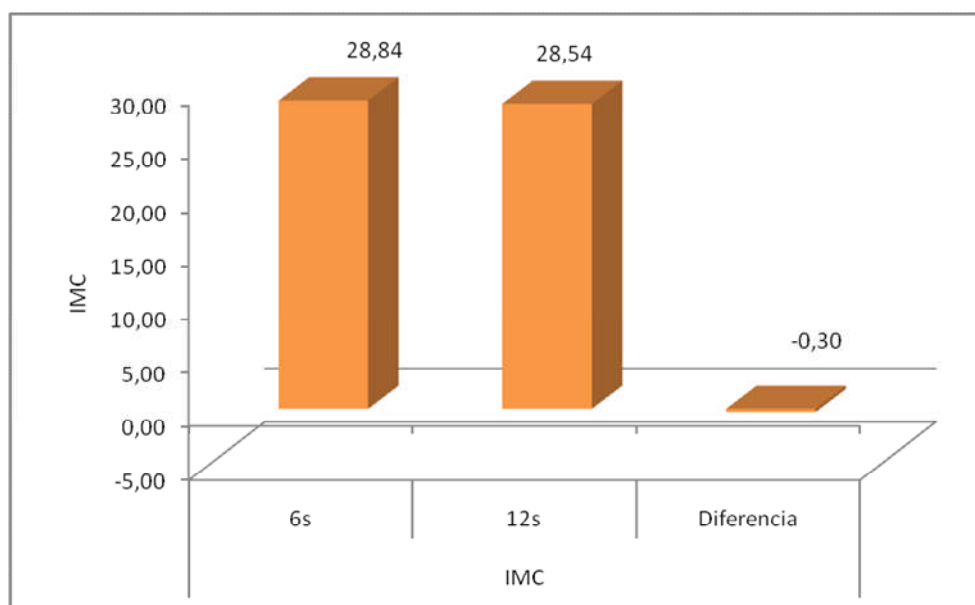


Figura 107. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 12 semanas de tratamiento.

5.1.3. Influencia del tratamiento en los parámetros antropométricos desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas.

Peso

Como se puede observar en la Figura 108, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución del peso de 0.47 kg.

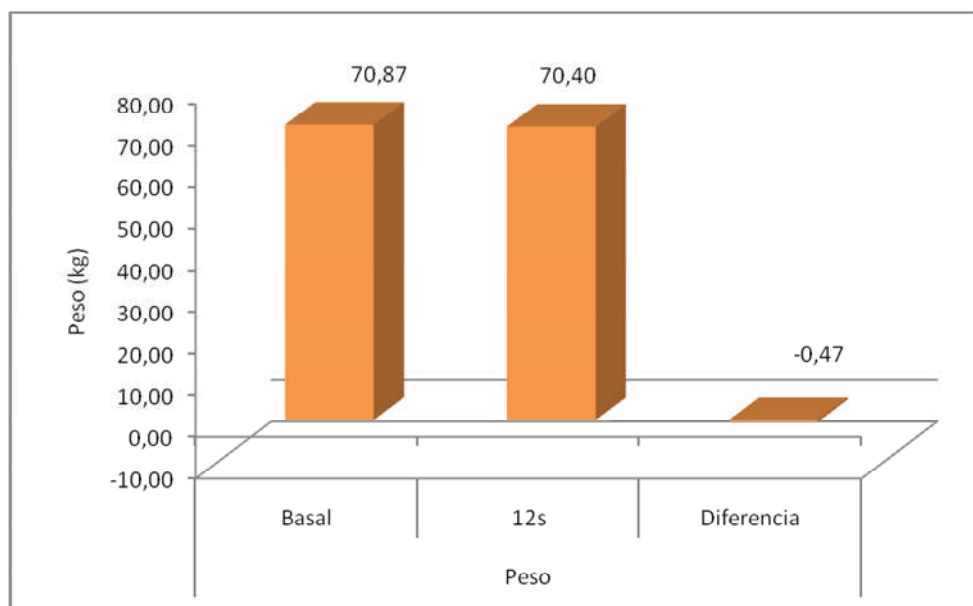


Figura 108. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el peso a las 12 semanas de tratamiento.

Altura

No se produjeron variaciones en la altura durante las 12 semanas de tratamiento.

IMC

Como se puede observar en la Figura 109, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una ligera disminución del IMC de 0,17, sin significación estadística.

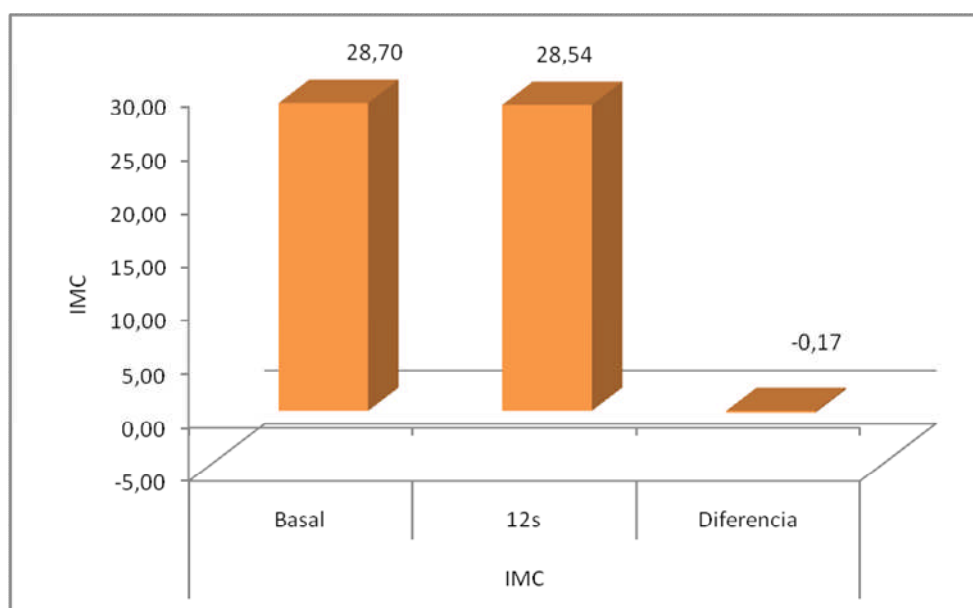


Figura 109. Influencia del tratamiento con isoflavonas en el IMC a las 12 semanas de tratamiento.

5.2. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los ítems del índice de Blatt-Kupperman

En la siguientes Tablas (LXXIX, LXXX, LXXXI) se resumen los datos de la prueba T, para las visitas basal-6s; basal-12 s y 6s – 12 s, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el índice de Blatt-Kupperman.

Tabla LXXIX. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 semanas.

	Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95 % IC		t		gl
				Sup	Inf			
Sofocos	2,38	2,92	0,24	1,91	2,85	10,04	150	0,000*
Parestesia	0,33	5,22	0,42	-0,51	1,17	0,78	150	0,437
Insomnio	1,24	1,32	0,11	1,03	1,45	11,53	150	0,000*
Nerviosismo	1,27	1,39	0,11	1,05	1,50	11,24	150	0,000*
Tristeza	0,83	1,37	0,11	0,61	1,05	7,45	150	0,000*
Mareos	0,33	3,35	0,27	-0,21	0,87	1,22	150	0,226
Astenia	0,68	0,78	0,06	0,55	0,80	10,65	150	0,000*
Atralgias	0,68	0,81	0,07	0,55	0,81	10,33	150	0,000*
Cefaleas	0,72	0,68	0,06	0,61	0,83	12,96	150	0,000*
Palpitaciones	0,54	0,67	0,05	0,43	0,64	9,82	150	0,000*
Coitalgias	0,31	0,60	0,05	0,21	0,41	6,35	150	0,000*
Total	9,31	11,12	0,91	7,52	11,10	10,29	150	0,000*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Tabla LXXX. Prueba T de muestras relacionadas 6 semanas vs 12semanas.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC				
				Sup	Inf			
Sofocos	2,344	2,176	0,177	1,995	2,694	13,240	150	0,000*
Parestesia	1,629	5,078	0,413	0,813	2,446	3,943	150	0,000*
Insomnio	1,007	1,319	0,107	0,795	1,219	9,377	150	0,000*
Nerviosismo	0,934	1,360	0,111	0,715	1,152	8,439	150	0,000*
Tristeza	0,914	1,275	0,104	0,709	1,119	8,807	150	0,000*
Mareos	0,722	3,505	0,285	0,158	1,285	2,531	150	0,012
Astenia	0,563	0,708	0,058	0,449	0,677	9,772	150	0,000*
Atralgias	0,596	0,665	0,054	0,489	0,703	11,012	150	0,000*
Cefaleas	0,397	0,590	0,048	0,303	0,492	8,280	150	0,000*
Palpitaciones	0,556	0,670	0,054	0,449	0,664	10,208	150	0,000*
Coitalgias	0,391	0,622	0,051	0,291	0,491	7,725	150	0,000*
Total	10,053	9,913	0,807	8,459	11,647	12,461	150	0,000*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Tabla LXXXI. Prueba T de muestras relacionadas 6 semanas vs 12semanas.

	Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC		t		gl
				Sup	Inf			
Sofocos	4,728	2,698	0,220	4,295	5,162	21,536	150	0,000*
Parestesia	1,960	1,732	0,141	1,682	2,239	13,911	150	0,000*
Insomnio	2,245	1,562	0,127	1,994	2,496	17,663	150	0,000*
Nerviosismo	2,205	1,503	0,122	1,964	2,447	18,036	150	0,000*
Tristeza	1,742	1,655	0,135	1,476	2,008	12,931	150	0,000*
Mareos	1,053	1,423	0,116	0,824	1,282	9,095	150	0,000*
Astenia	1,238	0,943	0,077	1,087	1,390	16,136	150	0,000*
Atralgias	1,278	0,974	0,079	1,122	1,435	16,124	150	0,000*
Cefaleas	1,119	0,840	0,068	0,984	1,254	16,372	150	0,000*
Palpitaciones	1,093	0,835	0,068	0,958	1,227	16,072	150	0,000*
Coitalgias	0,702	0,764	0,062	0,579	0,825	11,289	150	0,000*
Total	19,364	9,714	0,790	17,802	20,926	24,497	150	0,000*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

5.2.1. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 6 semanas

Ítem Sofocos

Como se puede observar en la Figura 110, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 2,38 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt-Kupperman.

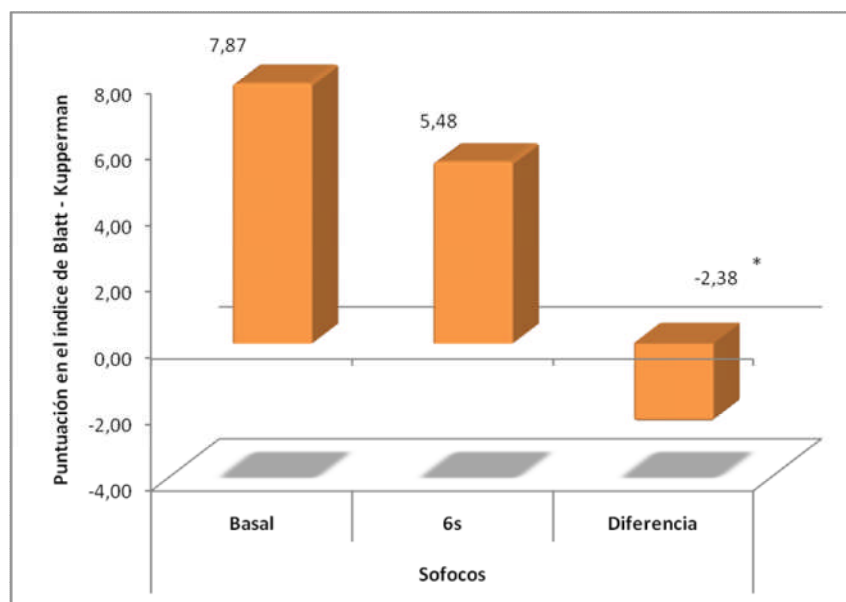


Figura 110. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem parestesias

Como se puede observar en la Figura 111, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,33 puntos la puntuación del ítem parestesias del índice de Blatt-Kupperman.

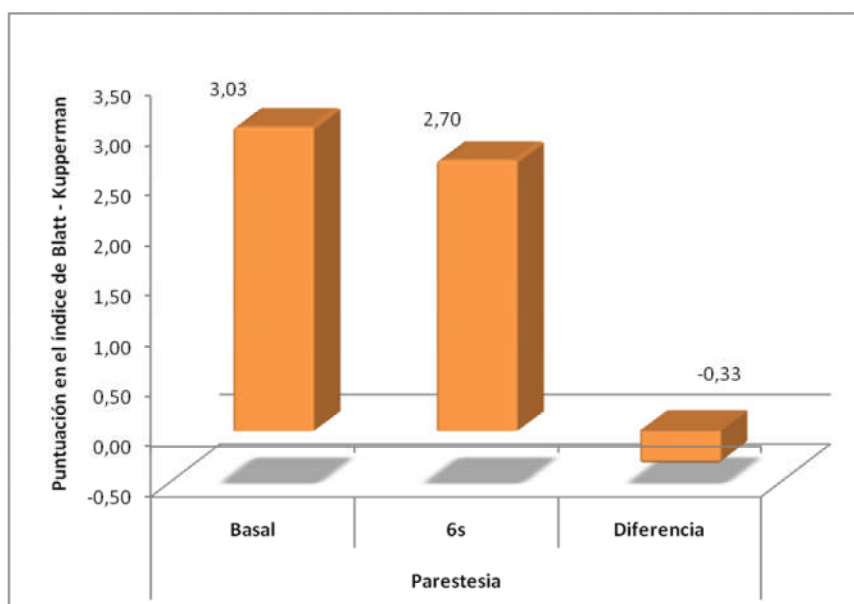


Figura 111. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem parestesia a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

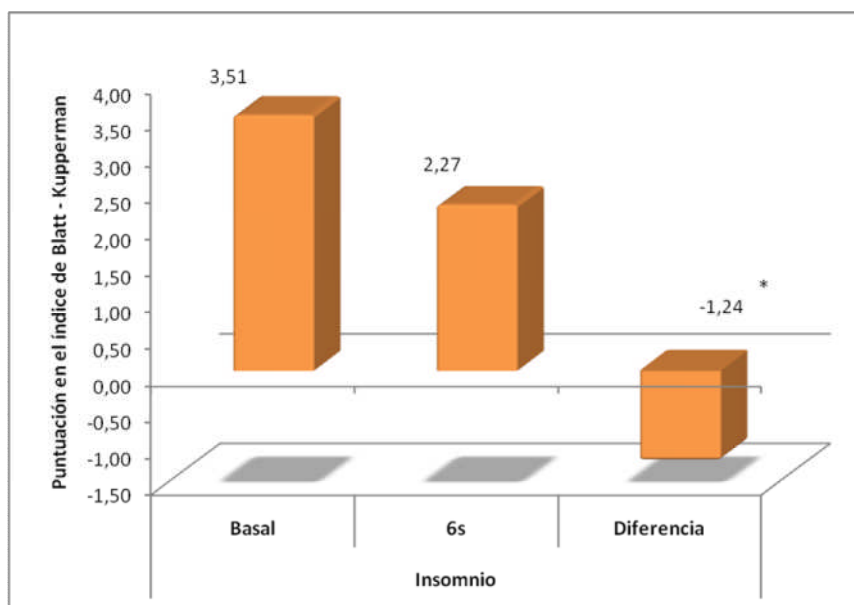
Ítem insomnio

Figura 112. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem insomnio a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,24 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem insomnio del índice de Blatt-Kupperman (Figura 112).

Ítem nerviosismo

Como se puede observar en la Figura 113, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,27 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem nerviosismo del índice de Blatt-Kupperman.

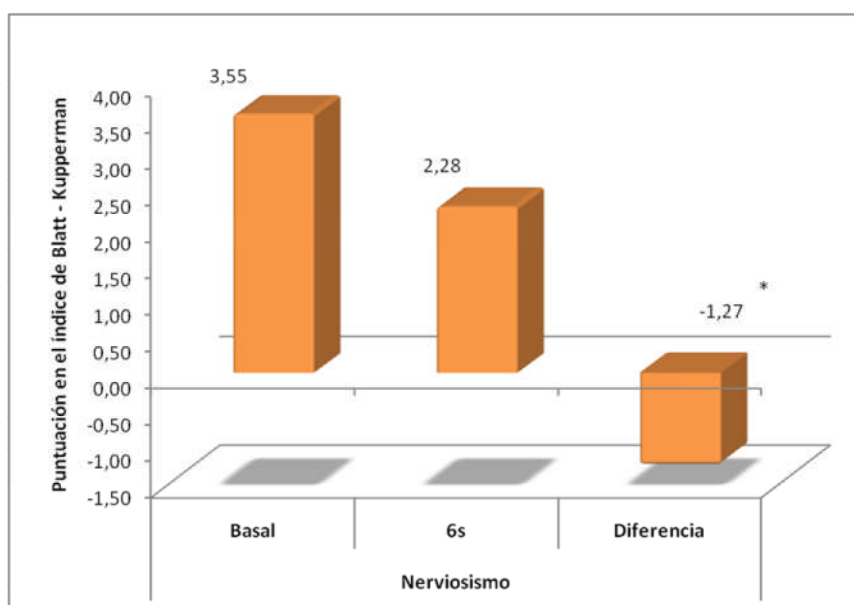


Figura 113. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem nerviosismo a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

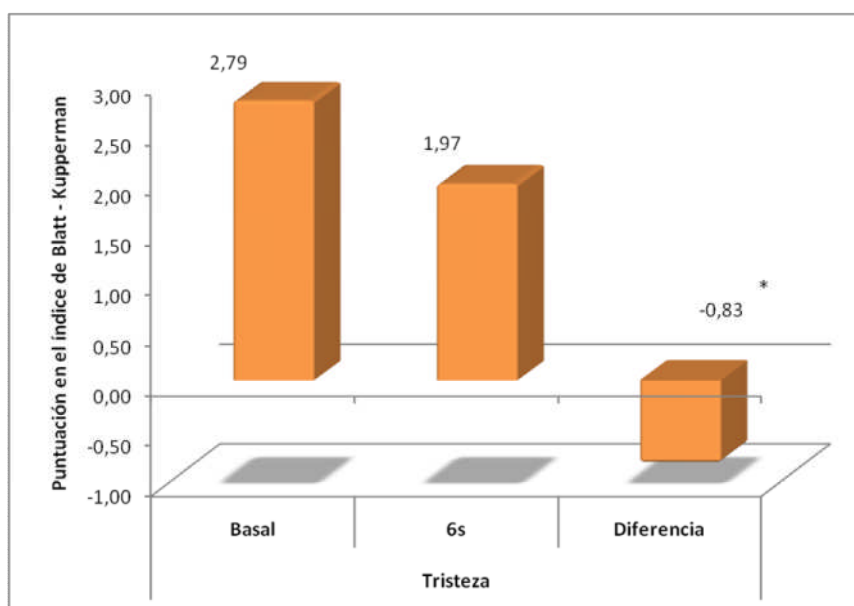
Ítem tristeza

Figura 114. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem tristeza a las 6 semanas de tratamiento.

Como se puede observar en la Figura 114, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,83 puntos la puntuación del ítem tristeza del índice de Blatt-Kupperman.

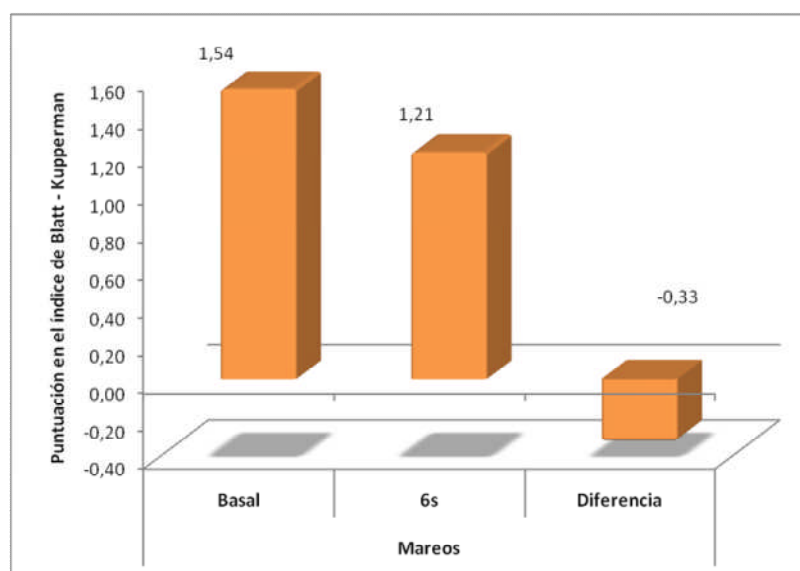
Ítem mareos

Figura 115. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem mareos a las 6 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 115, tras la administración del preparado de isoflavonas de soja se produjo una ligera disminución de 0,33 puntos ($p < 0,05$) en la puntuación del ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem astenia

Como se puede observar en la Figura 116, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,68 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman.

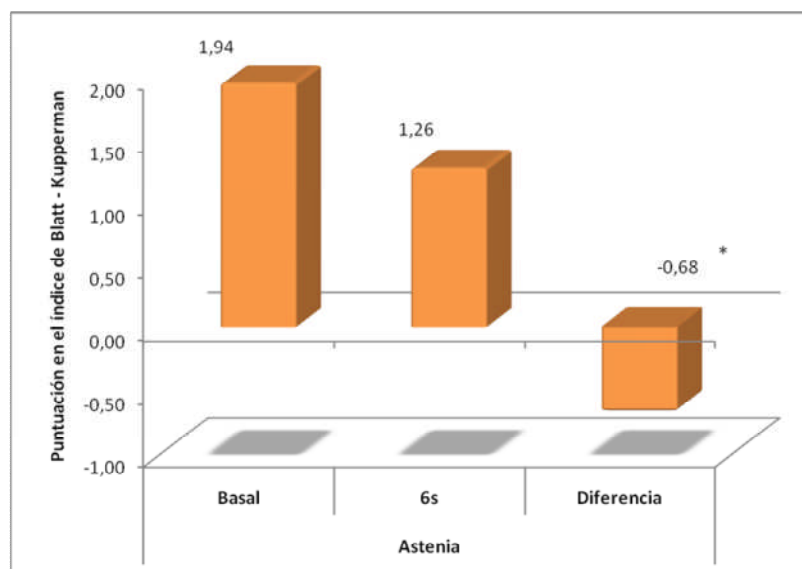


Figura 116. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem astenia a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

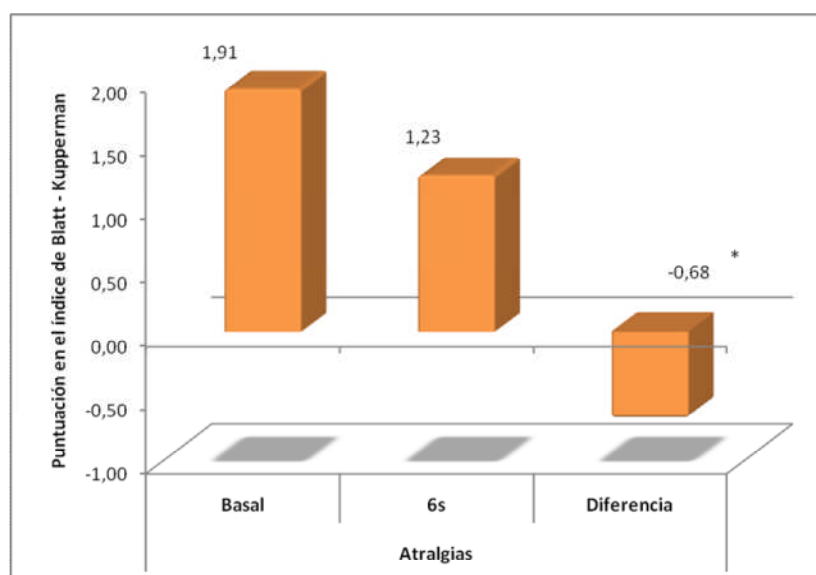
Ítem atralgias

Figura 117. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem atralgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 117, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,68 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem cefaleas

Como se puede observar en la Figura 118, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,72 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

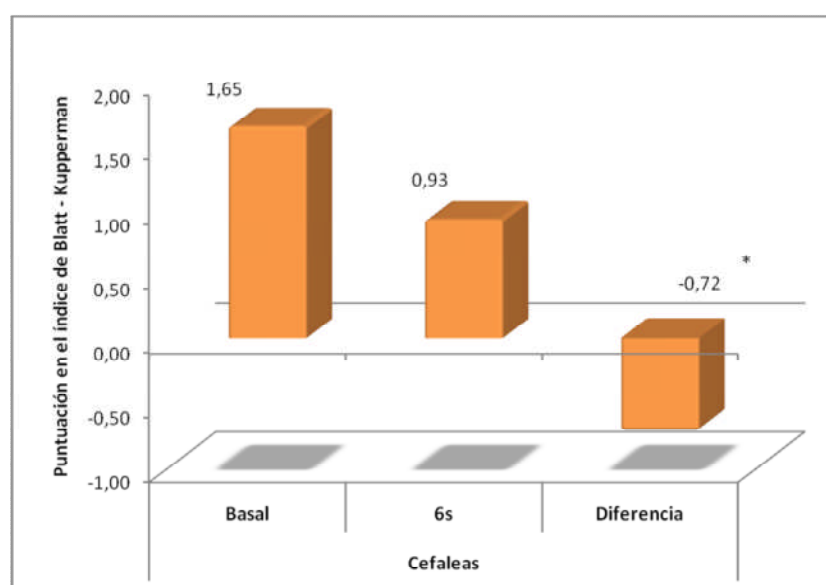


Figura 118. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem cefaleas a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

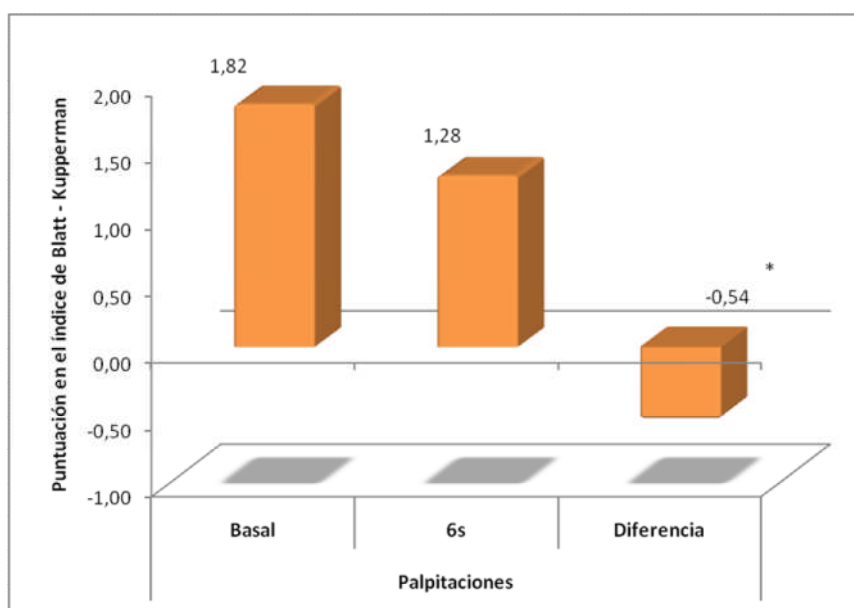
Ítem palpitaciones

Figura 119. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem palpitaciones a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

En la Figura 119, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,54 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.

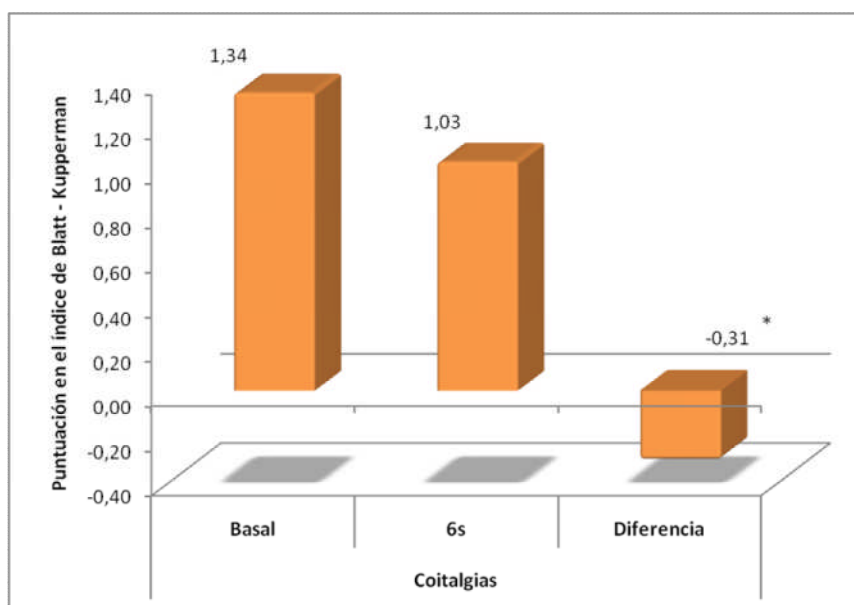
Ítem coitalgias

Figura 120. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem coitalgias a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La Figura 120, muestra que tras la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,31 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

Puntuación total de índice de Blatt-Kupperman

Como se puede observar en la Figura 121, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo 9,31 puntos ($p<0,05$) la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman.

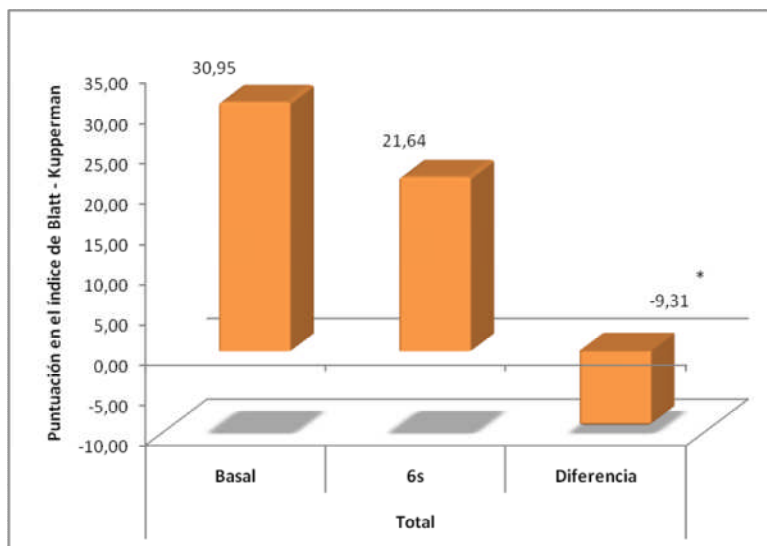


Figura 121. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

5.2.2. Influencia del tratamiento en los distintos ítems del índice de Blatt-kupperman desde el inicio del tratamiento (basal) – 12 semanas

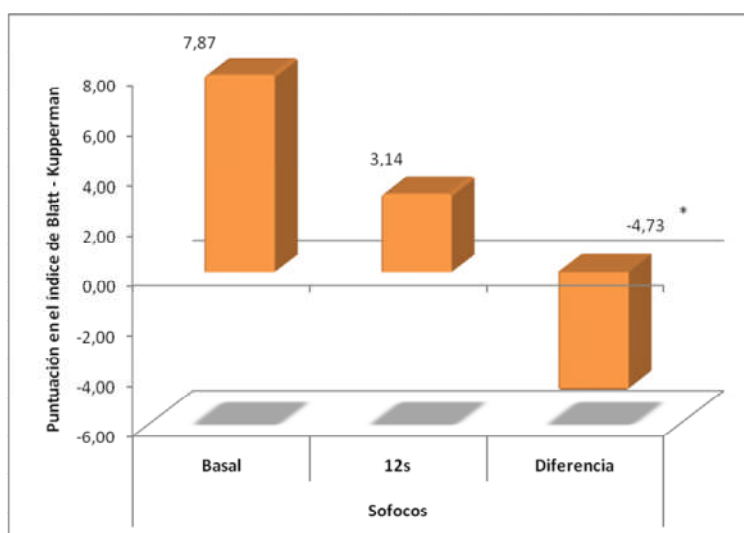
Ítem Sofocos

Figura 122. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 122, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 4,73 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt-Kupperman.

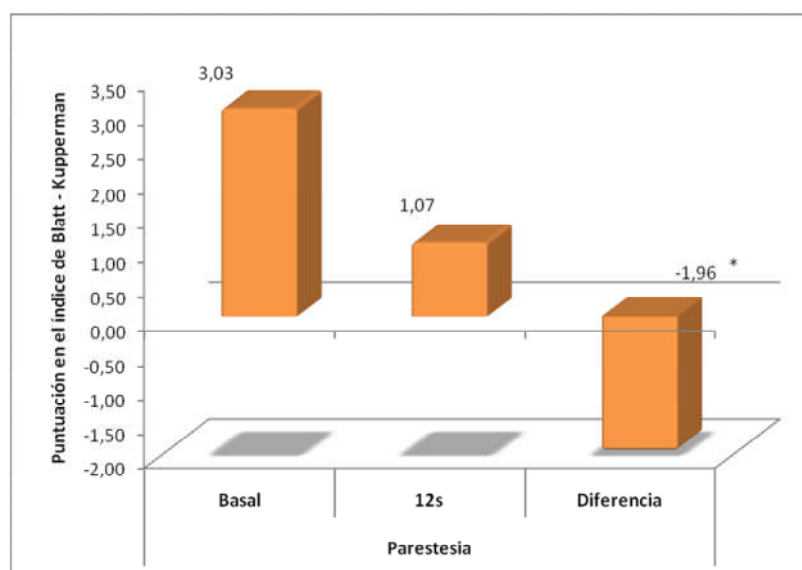
Ítem parestesias

Figura 123. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem parestesia a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 123, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,96 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem parestesias del índice de Blatt-Kupperman.

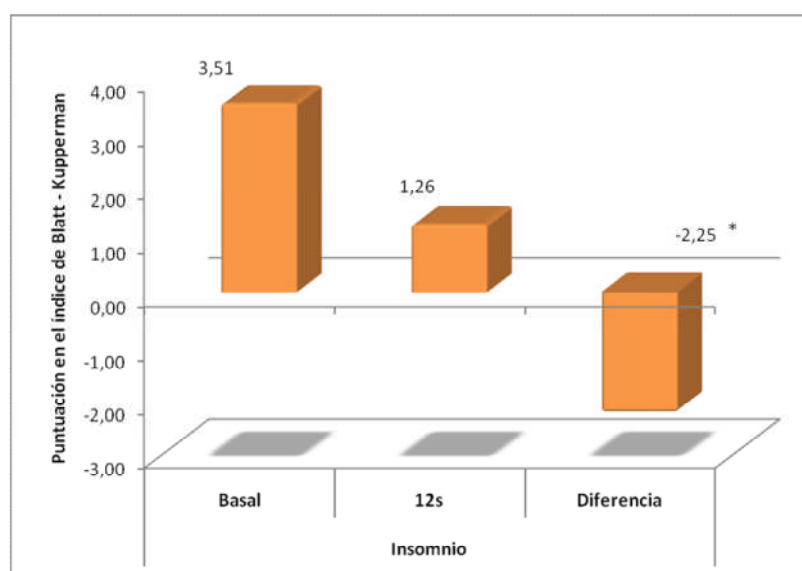
Ítem insomnio

Figura 124. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem insomnio a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

La administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 2.25 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem insomnio del índice de Blatt-Kupperman (Figura 124).

Ítem nerviosismo

Como se puede observar en la Figura 125, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 2,21 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem nerviosismo del índice de Blatt-Kupperman.

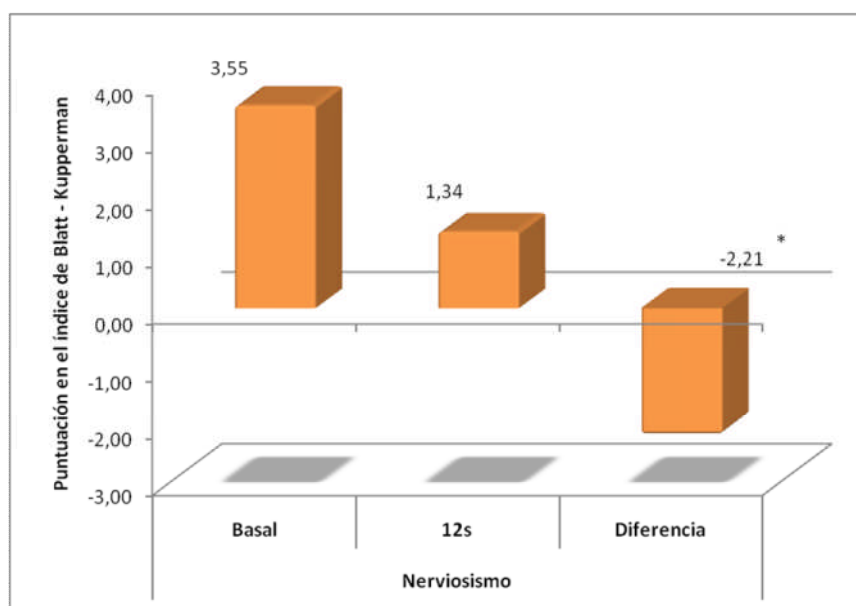


Figura 125. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem nerviosismo a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem tristeza

Como se puede observar en la Figura 126, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,74 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem tristeza del índice de Blatt-Kupperman.

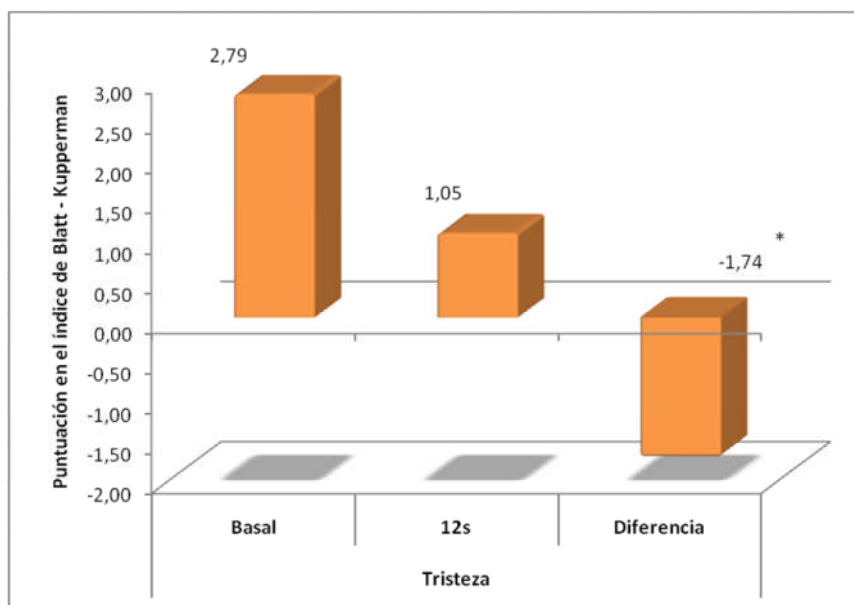


Figura 126. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem tristeza a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem mareos

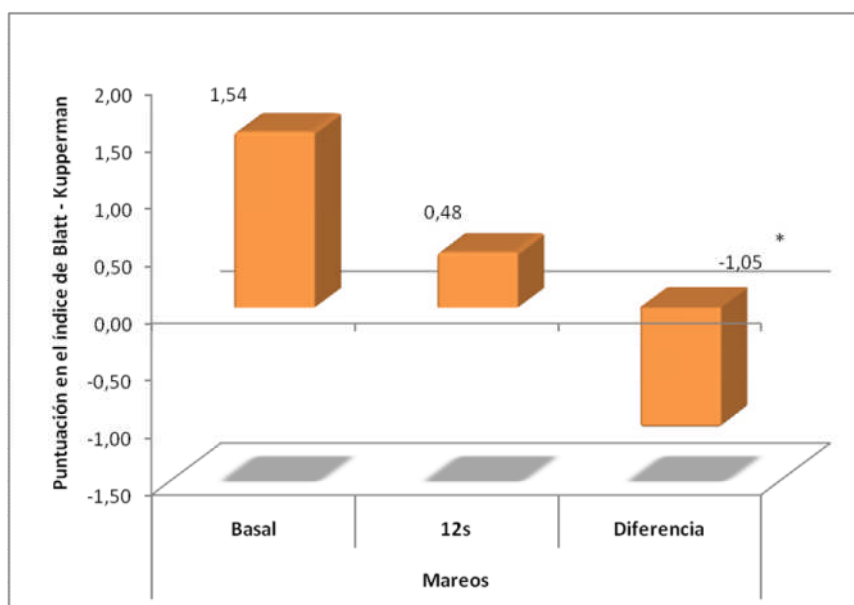


Figura 127. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem mareos a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 127, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,05 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem mareos del índice de Blatt-Kupperman.

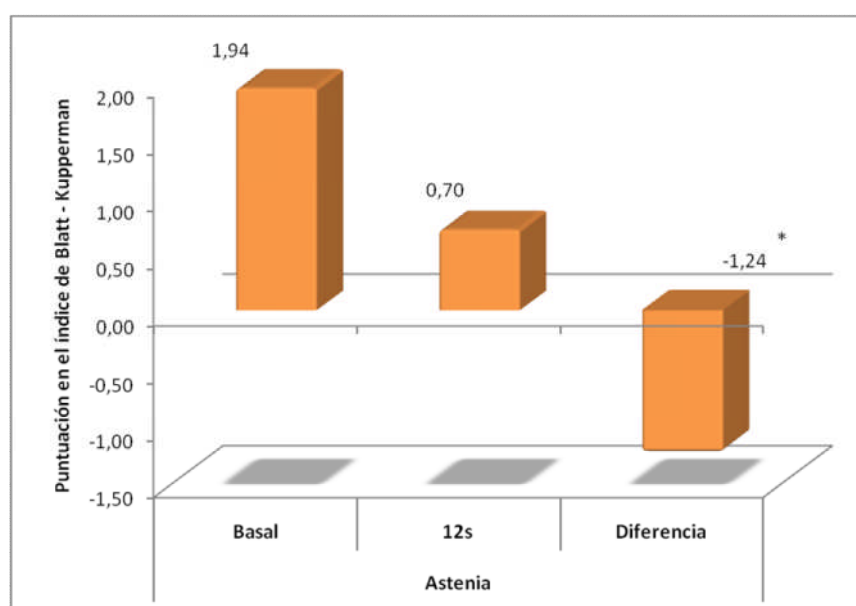
Ítem astenia

Figura 128. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem astenia a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 128, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,24 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem astenia del índice de Blatt-Kupperman.

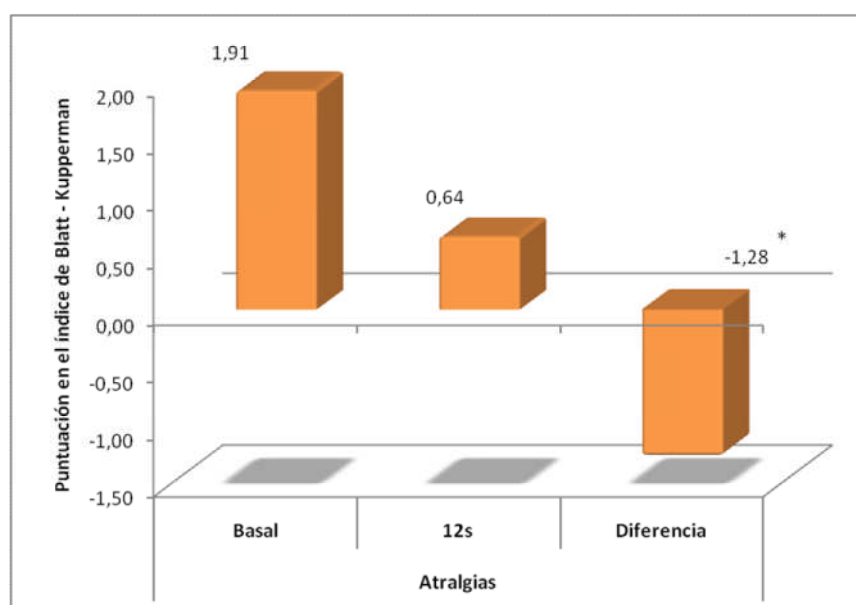
Ítem atralgias

Figura 129. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem atralgias a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 129, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,28 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem atralgias del índice de Blatt-Kupperman.

Ítem cefaleas

Como se puede observar en la Figura 130, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,12 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem cefaleas del índice de Blatt-Kupperman.

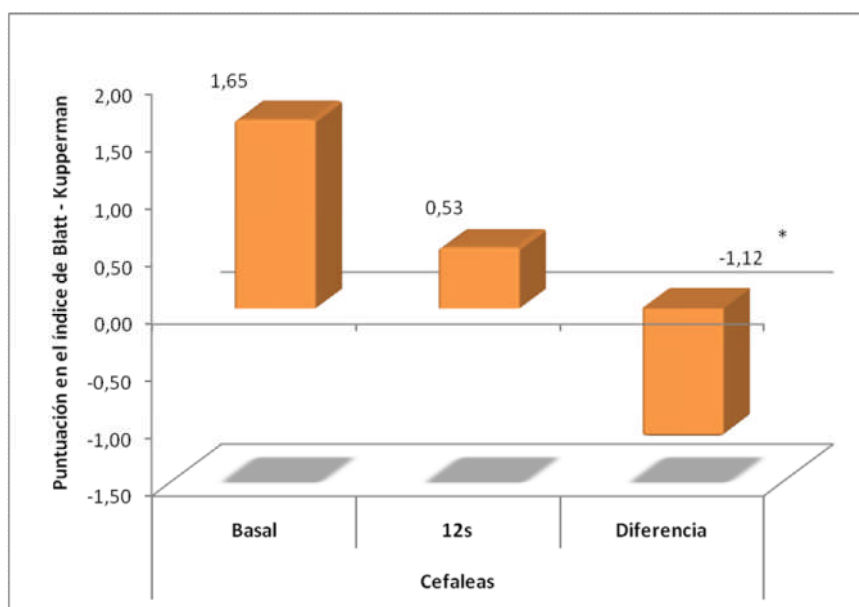


Figura 130. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem cefaleas a las 12 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

Ítem palpitaciones

Como se puede observar en la Figura 131, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 1,09 puntos ($p<0,05$) la puntuación del ítem palpitaciones del índice de Blatt-Kupperman.

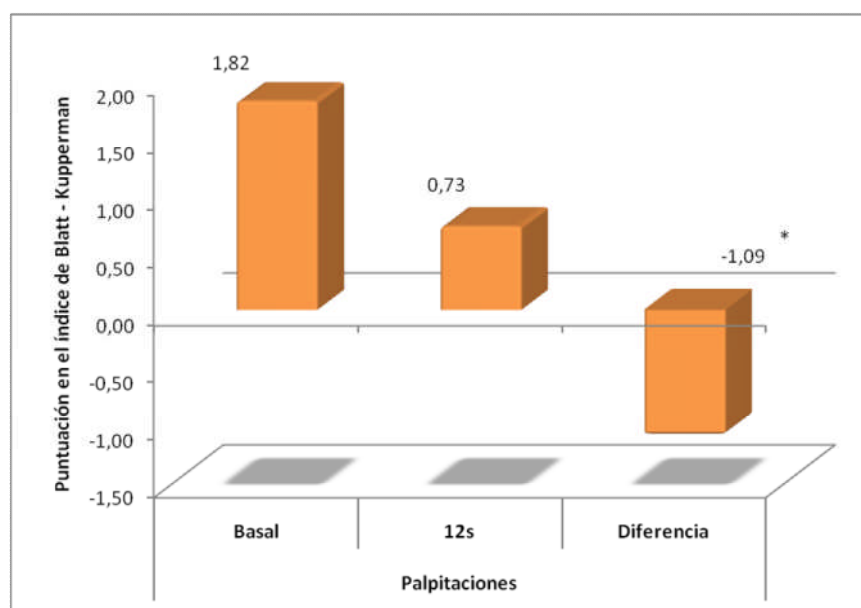


Figura 131. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem palpitaciones a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Ítem coitalgias

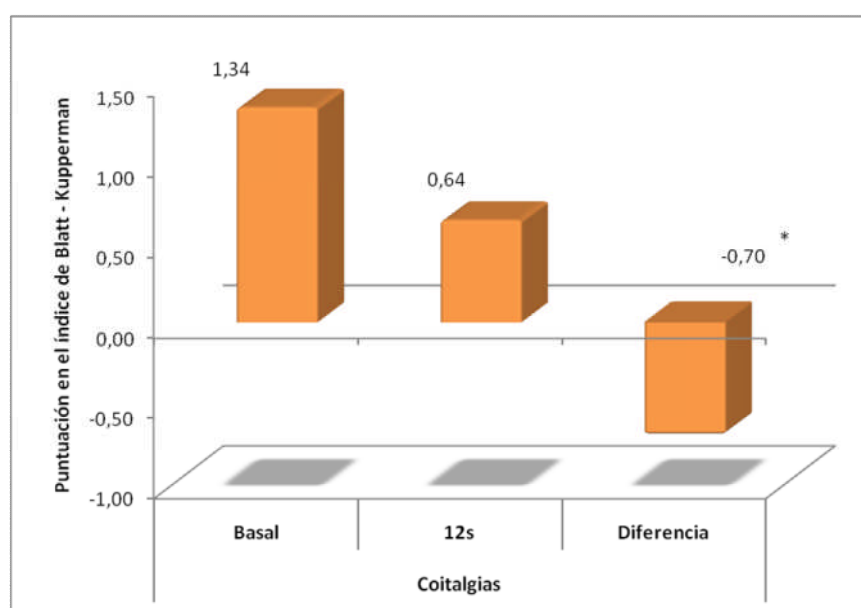


Figura 132. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem coitalgias a las 12 semanas de tratamiento (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 132, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 0,42 puntos ($p < 0,05$) la puntuación del ítem coitalgias del índice de Blatt-Kupperman.

Puntuación total de índice de Blatt-Kupperman

Como se puede observar en la Figura 133, la administración del preparado de isoflavonas de soja redujo en 19.36 puntos ($p<0,05$) la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman.

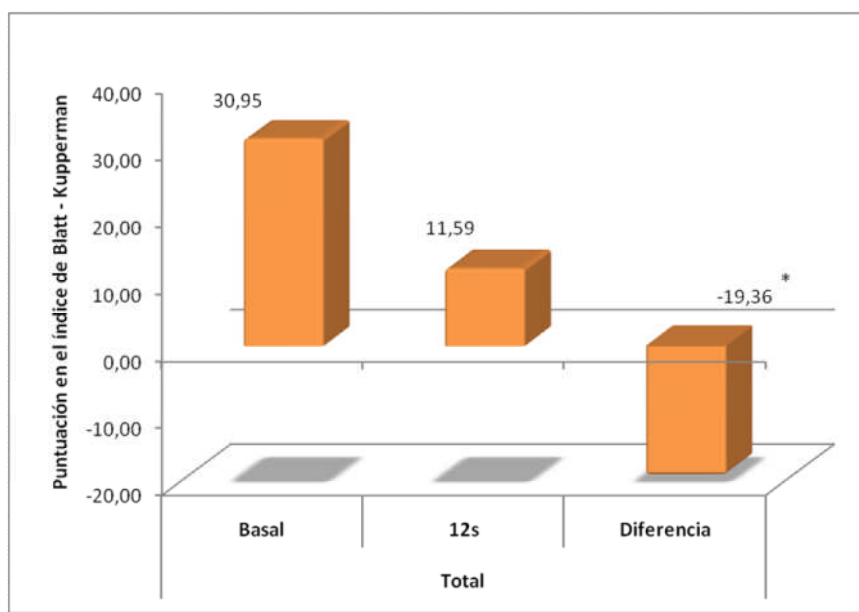


Figura 133. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman a las 6 semanas de tratamiento (* $p<0,05$).

5.2.3. Respuesta al tratamiento y aumento de dosis a 80 mg

En el análisis de eficacia, se observó que la dosis de 40 mg no fue eficaz en el 18,5 % de las pacientes durante las 6 primeras semanas siendo necesario incrementar la dosis a 80 mg/día (Tabla LXXXII).

Tabla LXXXII. Respuesta a la dosis de 40 mg a las 6 semanas de tratamiento y aumento a dosis de 80 mg.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Aumento de dosis a 80 mg	NO	123	81,5	81,5	81,5
	SI	28	18,5	18,5	100,0
	Total	151	100,0	100,0	

En la siguiente tabla, se resumen los datos de la prueba T, para las dosis de 80, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el índice de Blatt-Kupperman (Tabla LXXXIII).

Tabla LXXXIII. Prueba T de muestras relacionadas: Dosis de 80 mg: 6 semanas vs 12 semanas.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC				
				Sup	Inf			
Sofocos	2,720	2,227	0,445	1,801	3,639	6,107	28	0,000*
Parestesia	2,840	8,859	1,772	-0,817	6,497	1,603	28	0,122
Insomnio	0,880	1,424	0,285	0,292	1,468	3,091	28	0,005*
Nerviosismo	1,080	1,525	0,305	0,450	1,710	3,540	28	0,002*
Tristeza	0,600	1,225	0,245	0,094	1,106	2,449	28	0,022*
Mareos	0,440	1,003	0,201	0,026	0,854	2,193	28	0,038*
Astenia	0,560	0,712	0,142	0,266	0,854	3,934	28	0,001*
Atralgias	0,720	0,678	0,136	0,440	1,000	5,308	28	0,000*
Cefaleas	0,440	0,651	0,130	0,171	0,709	3,381	28	0,002*
Palpitaciones	0,520	0,714	0,143	0,225	0,815	3,641	28	0,001*
Coitalgias	0,200	0,500	0,100	-0,006	0,406	2,000	28	0,057
Total	8,120	10,841	2,168	3,645	12,595	3,745	28	0,001*
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

Como se puede observar, las diferencias fueron todas estadísticamente significativas ($p < 0,05$), excepto para los ítems parestesia y coitalgias, para el aumento de dosis a 80 mg en el periodo 6 semanas – 12 semanas.

Los datos sobre el efecto del aumento de dosis en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman se recogen en la Tabla LXXXIV. Cabe destacar que se produjo una disminución estadísticamente significativa en la reducción de los sofocos en 2,72 puntos ($p < 0,05$) y en la puntuación total del índice en 8,12 puntos ($p < 0,05$).

Tabla LXXXIV. Efecto del aumento de dosis de 40 a 80 mg diarios en los distintos ítems del índice de Blatt-Kupperman.

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Sofocos	6s	8,48	28	1,759	0,352
	12s	5,76	28	2,026	0,405
	Diferencia	-2,72			
Parestesia	6s	5,24	28	8,781	1,756
	12s	2,40	28	1,155	0,231
	Diferencia	-2,84			
Insomnio	6s	3,48	28	1,262	0,252
	12s	2,60	28	1,528	0,306
	Diferencia	-0,88			

Nerviosismo	6s	3,32	28	1,547	0,309
	12s	2,24	28	1,332	0,266
	Diferencia	-1,08			
Tristeza	6s	2,88	28	1,166	0,233
	12s	2,28	28	1,137	0,227
	Diferencia	-0,60			
Mareos	6s	1,80	28	1,155	0,231
	12s	1,36	28	1,469	0,294
	Diferencia	-0,44			
Astenia	6s	1,60	28	0,913	0,183
	12s	1,04	28	0,935	0,187
	Diferencia	-0,56			
Atralgias	6s	1,88	28	0,881	0,176
	12s	1,16	28	0,943	0,189
	Diferencia	-0,72			
Cefaleas	6s	1,56	28	0,651	0,130
	12s	1,12	28	0,726	0,145
	Diferencia	-0,44			
Palpitaciones	6s	1,96	28	0,455	0,091
	12s	1,44	28	0,768	0,154
	Diferencia	-0,52			
Coitalgias	6s	1,32	28	0,690	0,138
	12s	1,12	28	0,726	0,145
	Diferencia	-0,20			
Total	6s	30,64	28	9,82	1,965
	12s	22,52	28	8,86	1,771
	Diferencia	-8,12			

5.3. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en los parámetros bioquímicos y de presión arterial

En este estudio se han medido los siguientes parámetros bioquímicos y de presión arterial:

- Colesterol
- Colesterol – LDL
- Colesterol – HDL
- GOT
- GPT
- Hemoglobina
- Glucosa basal
- Creatinina

En la siguiente tabla se resumen los datos de la prueba T, de las variables bioquímicas durante todo el periodo de estudio, basal – 12 semanas, y de presión arterial para los periodos, basal-6s, basal-12s y 6s-12s (Tabla LXXXV).

Tabla LXXXV. Prueba T de muestras relacionadas para los parámetros bioquímicos y de presión arterial.

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC				
				Sup	Inf			
Bioquímica								
Colesterol	3,521	11,289	1,035	1,472	5,570	3,402	118	0,001*
LDL	6,445	18,749	1,719	3,042	9,849	3,750	118	0,000*
HDL	-2,471	6,087	0,558	-3,576	-1,366	-4,428	118	0,000*
TG	4,143	14,448	1,324	1,520	6,766	3,128	118	0,002*
GOT	-0,765	5,427	0,497	-1,750	0,220	-1,537	118	0,127
GPT	-1,849	7,016	0,643	-3,122	-0,575	-2,874	118	0,005*
Hb	-0,138	1,362	0,125	-0,385	0,110	-1,102	118	0,273
Creatinina	-0,014	0,111	0,010	-0,034	0,006	-1,415	118	0,160
Glucosa	-2,891	8,666	0,794	-4,464	-1,318	-3,639	118	0,000*
TAD								
Basal - 6s	1,227	7,392	0,678	-0,115	2,569	1,811	118	0,073
Basal - 12s	-0,176	8,406	0,771	-1,702	1,349	-0,229	118	0,819
6s - 12s	-1,403	7,279	0,667	-2,725	-0,082	-2,103	118	0,038*
TAS								
Basal - 6s	0,723	7,981	0,732	-0,726	2,171	0,988	118	0,325
Basal - 12s	-0,496	8,803	0,807	-2,094	1,102	-0,614	118	0,540
6s - 12s	-1,218	8,164	0,748	-2,700	0,263	-1,628	118	0,106
* La diferencia significativa al nivel de p<0,05.								

* La diferencia significativa al nivel de $p < 0,05$.

5.3.1. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol total (mg/dl)

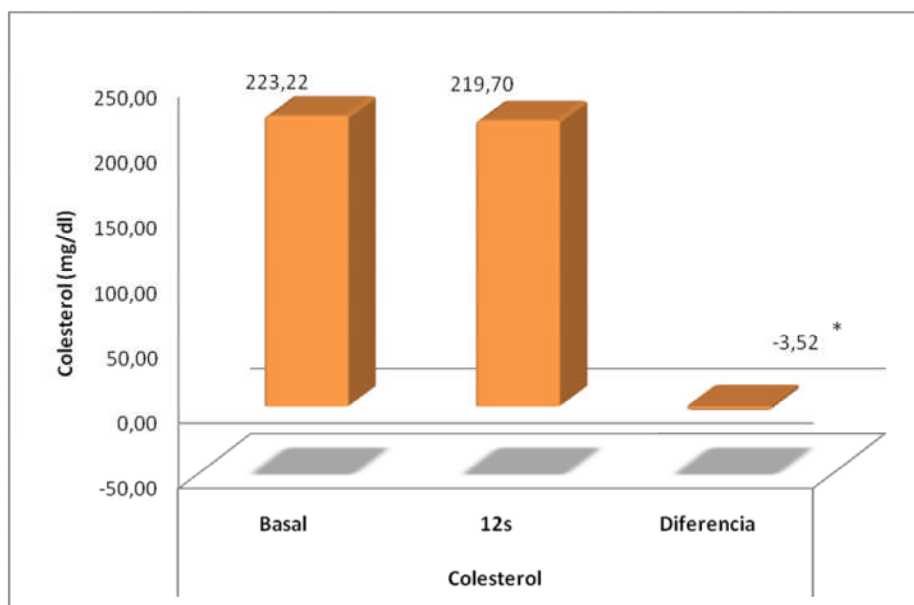


Figura 134. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 134, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de colesterol de 3,52 mg/dl ($p<0,05$).

5.3.2. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol LDL (mg/dl)

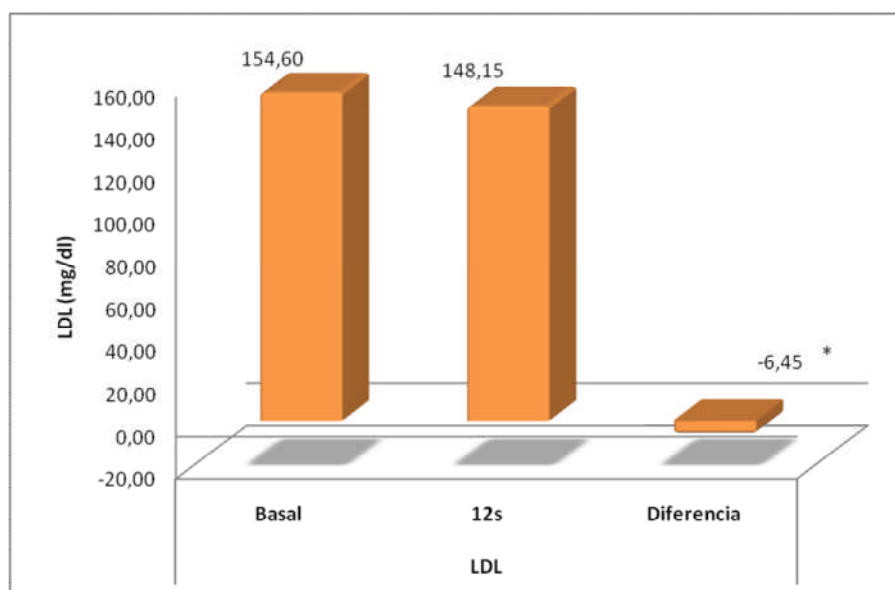


Figura 135. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol LDL (* $p<0,05$).

Como se puede observar en la Figura 135, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo una disminución de colesterol LDL de 6,45 mg/dl ($p<0,05$).

5.3.3. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de colesterol HDL (mg/dl)

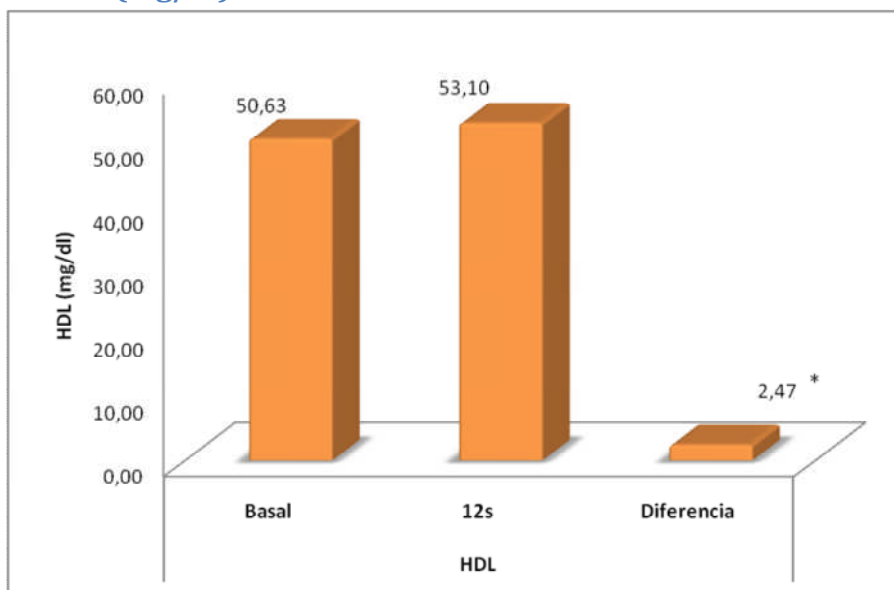


Figura 136. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de colesterol HDL. Como se puede observar en la Figura 136, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un aumento de colesterol HDL de 2,47 mg/dl ($p<0,05$).

5.3.4. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de triglicéridos (mg/dl)

Como se puede observar en la Figura 137, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un descenso de 4,14 mg/dl de la concentración de triglicéridos ($p<0,05$).

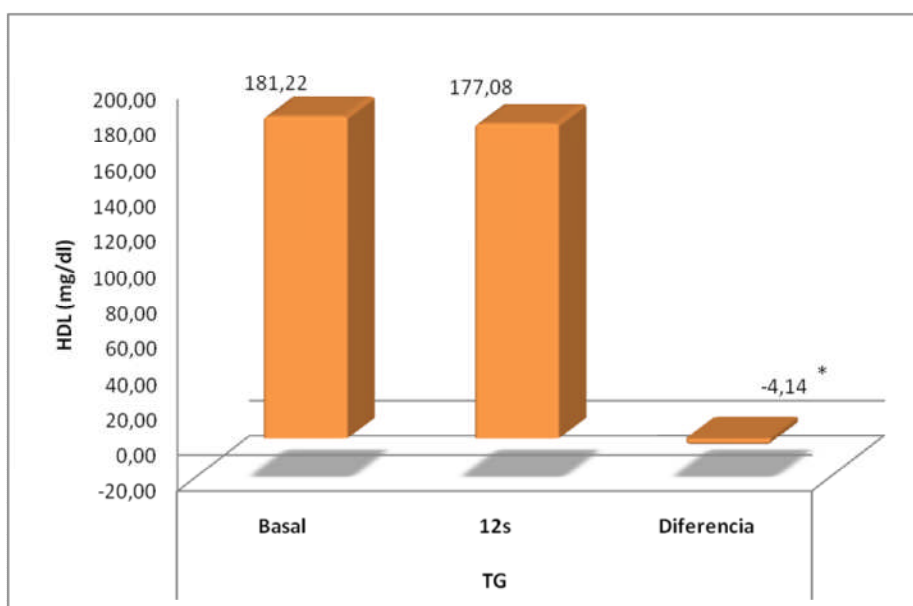


Figura 137. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de TG (* $p<0,05$).

5.3.5. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GOT (mU/ml)

Como se puede observar en la Figura 138, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produce un ligero aumento de la concentración de GOT de 0,76 mU/ml.

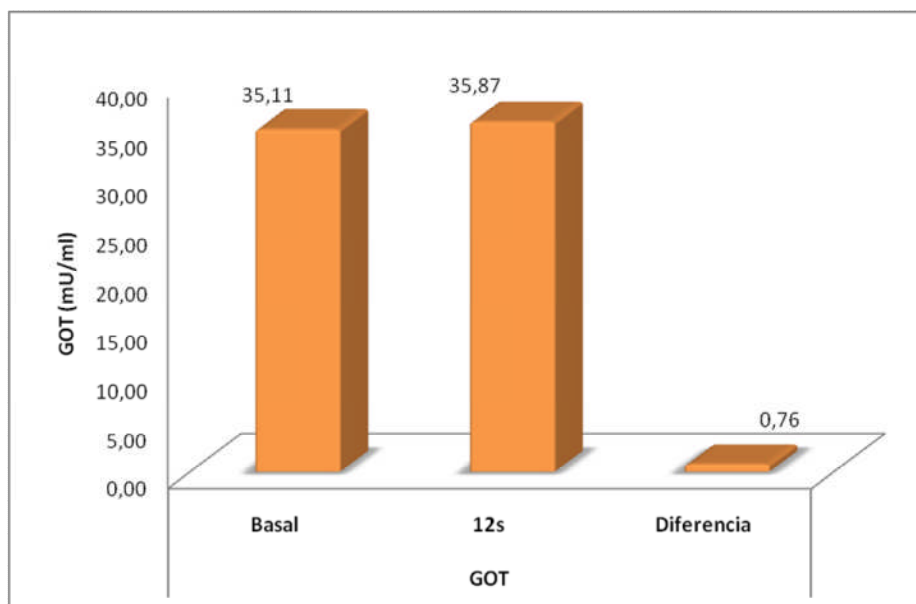


Figura 138. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de GOT.

5.3.6. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de GPT (mU/ml)

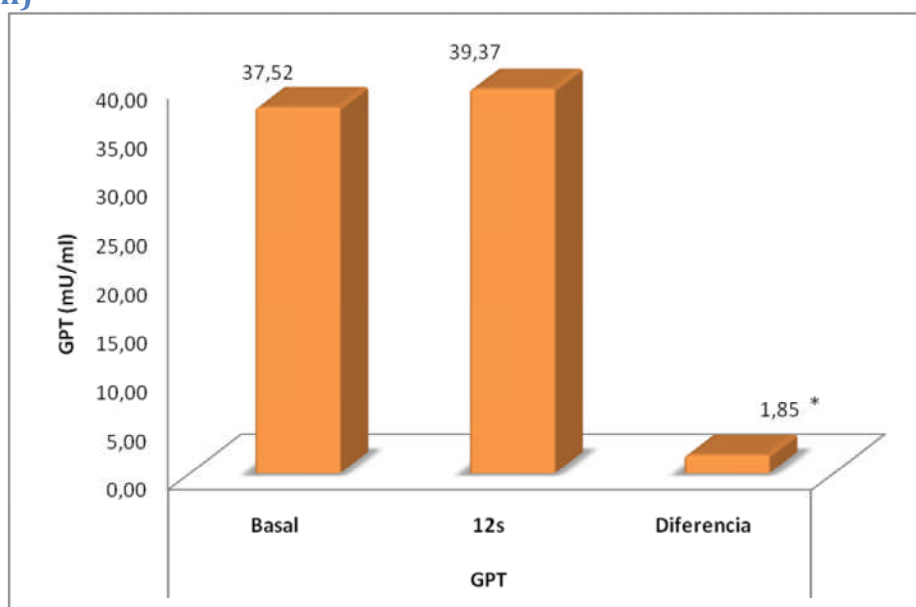


Figura 139. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de GPT.

Como se puede observar en la Figura 139, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de GPT de 1,85 mU/ml ($p < 0,05$).

5.3.7. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Hb (g/dl)

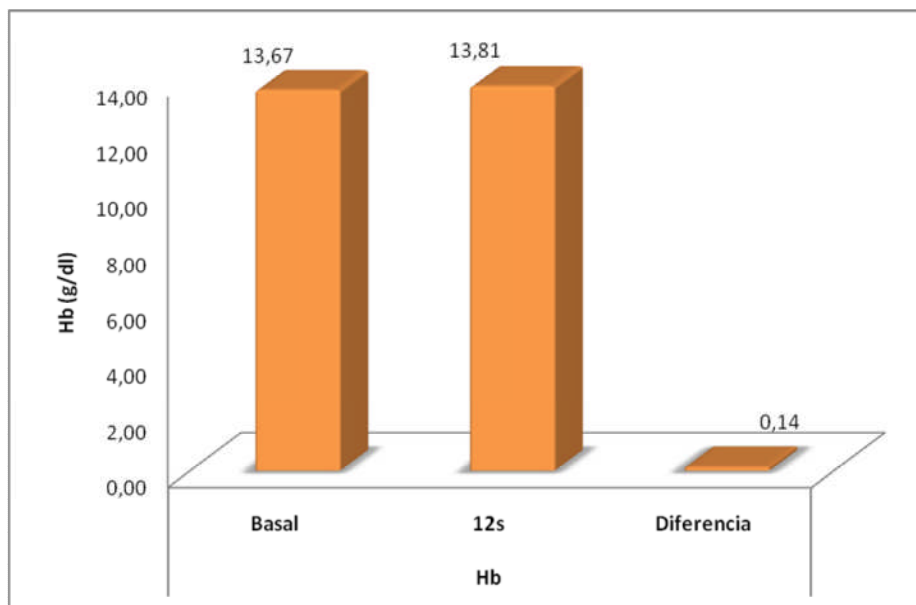


Figura 140. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de Hb.

Como se puede observar en la figura 140, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de Hb de 0,14 g/dl.

5.3.8. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Creatinina (g/dl)

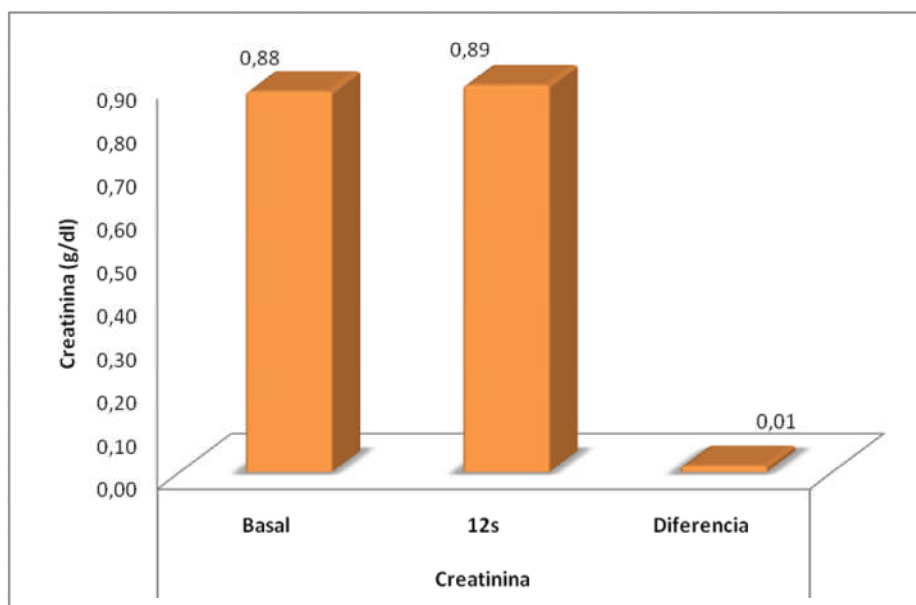


Figura 141. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de creatinina.

Como se puede observar en la Figura 141, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas no existieron variaciones significativas en la concentración de creatinina (aumento de 0,01 g/dl).

5.3.9. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la concentración de Glucosa (mg/dl)

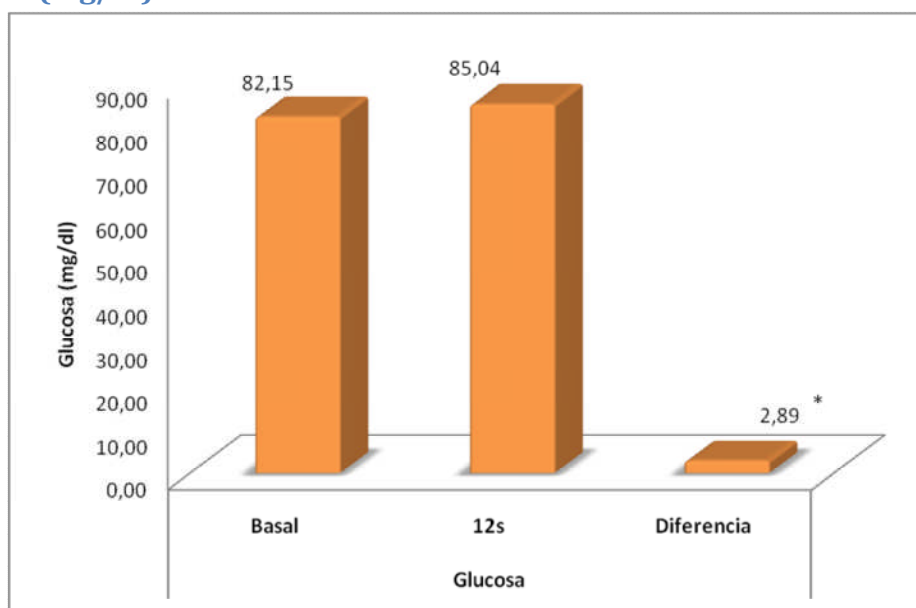


Figura 142. Influencia del tratamiento con isoflavonas sobre los niveles de glucosa (* $p < 0,05$).

Como se puede observar en la Figura 142, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de la concentración de Glucosa en sangre de 2,89 ($p < 0,05$).

5.3.10. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD (mmHg)

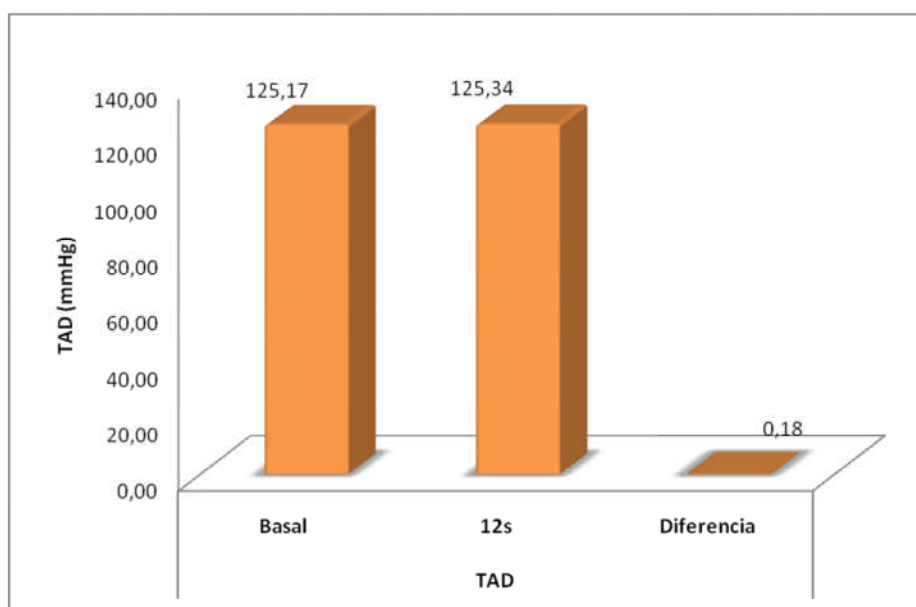


Figura 143. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAD.

Como se puede observar en la Figura 143, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de 0,18 mmHg de la TAD.

5.3.11. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS (mmHg)

Como se puede observar en la Figura 144, tras 12 semanas de tratamiento con isoflavonas se produjo un ligero aumento de 0,50 mmHg de la TAS.

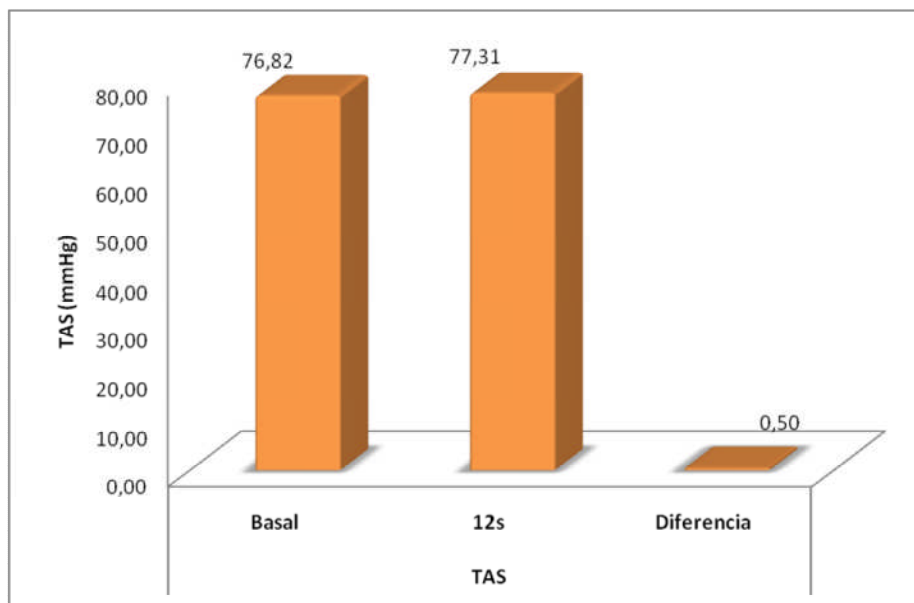


Figura 144. Influencia del tratamiento con isoflavonas en la TAS.

5.4. Seguridad del tratamiento con isoflavonas de soja

5.4.1 Seguridad endometrial

Sangrados

En las Tablas LXXXVI, LXXXVII y LXXXVIII, se reflejan la frecuencia de sangrados, así como la intensidad de los mismos a las 6 semanas y 12 semanas de tratamiento.

Tabla LXXXVI. Frecuencia de Sangrado a las 6 y 12 semanas de tratamiento.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
6 Semanas	Si	118	95,9*	95,9	95,9
	NO	5	4,1*	4,1	100,0
	Total	123	100,0	100,0	
12 semanas	Si	118	95,9*	95,9	95,9
	Ni	5	4,1*	4,1	100,0
	Total	123	100,0	100,0	

* $p < 0,05$, Prueba Chi-cuadrado

Como se puede observar en la tabla anterior no existió variación en la frecuencia de sangrados durante el tratamiento, siendo mayoritario la ausencia de efectos a nivel endometrial, 95,9 % ($p < 0,05$) a las 6 semanas y 95,9 % ($p < 0,05$) a las 12 semanas.

Tabla LXXXVII. Intensidad del sangrado a las 6 semanas.				
	NO		SI	
	n	%	n	%
Abundante	100	100	0	0
Escaso	0	0	100	100
Total	100	100	100	100

Con respecto a la intensidad del sangrado, la mayoría de las pacientes tuvieron un sangrado escaso (100 %) a las 6 semanas de tratamiento (Tabla LXXXVII).

Tabla LXXXVIII. Intensidad del sangrado a las 12 semanas				
	NO		SI	
	n	%	n	%
Abundante	100	100	0	0
Escaso	0	0	100	100
Total	100	100	100	100

Como se puede observar en la Tabla LXXXVIII, la mayoría de las pacientes (100 %) presentaron un sangrado escaso.

5.4.2. Seguridad en mama

Con respecto a la seguridad a nivel de mama, en la siguiente tabla se describen los resultados con respecto a la frecuencia de la mastodinia en las pacientes que participan en el estudio(Tabla LXXXIX).

Tabla LXXXIX. Frecuencia de la mastodinia a lo largo del estudio.						
	Basal		6 semanas		12 semanas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Nunca	25	20,3	26	21,1	53	43,1
Alguna rara vez	82	66,7	83	67,5	53	43,1
Con Frecuencia	15	12,2	14	11,4	17	13,8
Casi siempre	1	0,8	0	0	0	0
Constantemente	0	0	0	0	0	0

Como se puede observar en la Figura 145 y en la tabla LXXXIX la mayoría de las pacientes no presentaron a las 6 semanas de tratamiento síntomas de mastodinia, produciéndose un aumento de este porcentaje del 1,1 % ($p<0,05$) con respecto a la visita basal. Por otro lado en este periodo del estudio se produjo un ligero aumento de las pacientes que padecen mastodinia “alguna rara vez” de un 1,2 % ($p<0,05\%$) mientras que se produce una reducción de un 0,8 % ($p<0,05$) de las pacientes que la padecen “con frecuencia” no apareciendo ninguna paciente que padece mastodinia “casi siempre” o “constantemente”.

Con respecto a la semana 12, se observó un aumento del 22,8 % ($p<0,05$) de las pacientes que no reportaron síntomas de mastodinia. Asimismo, un ligero aumento del 0,4% ($p<0,05$) de las pacientes que presentaban mastodinia “con frecuencia” mientras que se redujo en un 23,6 % ($p<0,05$) las pacientes que presentaban mastodinia “alguna rara vez”. Cabe reflejar que en el periodo final de estudio no comunicaron síntomas más acusados de mastodinia.

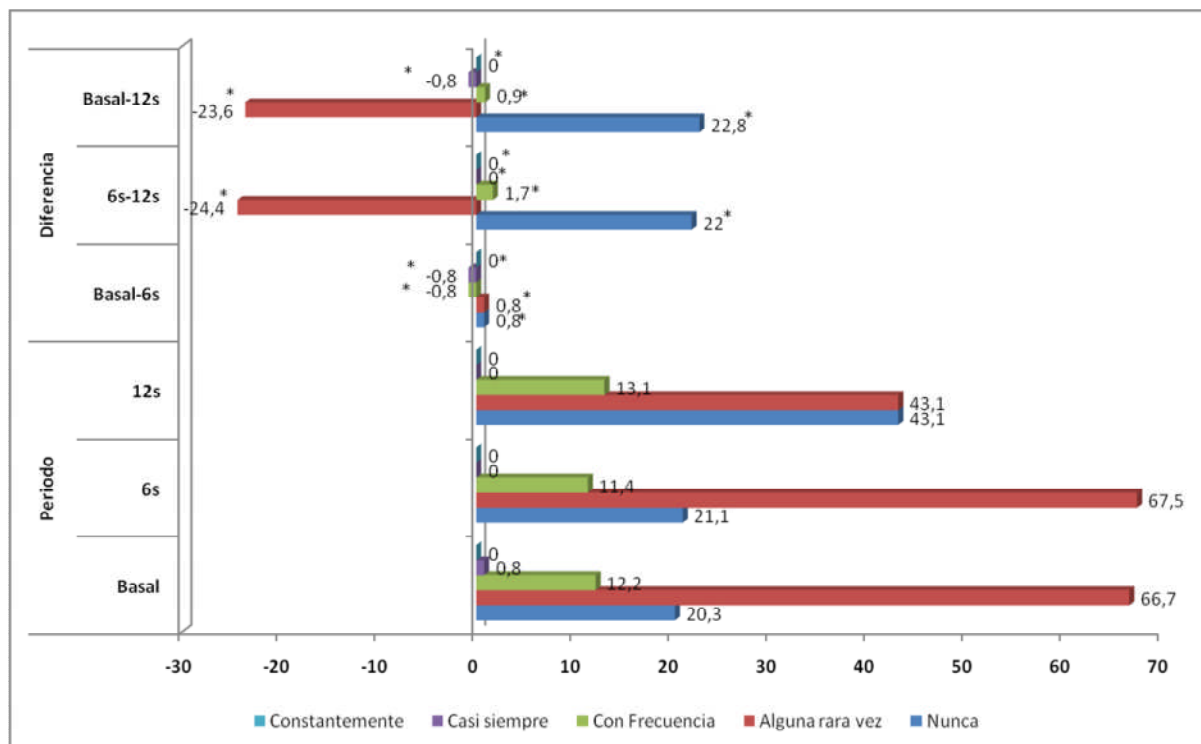


Figura 145. Frecuencia de la mastodinia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p<0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

5.5. Calidad de vida y satisfacción

5.5.1. Calidad de vida sexual

Con respecto a la calidad de vida sexual, se les interrogó sobre el dolor en las relaciones sexuales y sobre la calidad de la vida sexual.

En la Figura 146 se recogen los datos de dolor en las relaciones sexuales a lo largo del tratamiento.

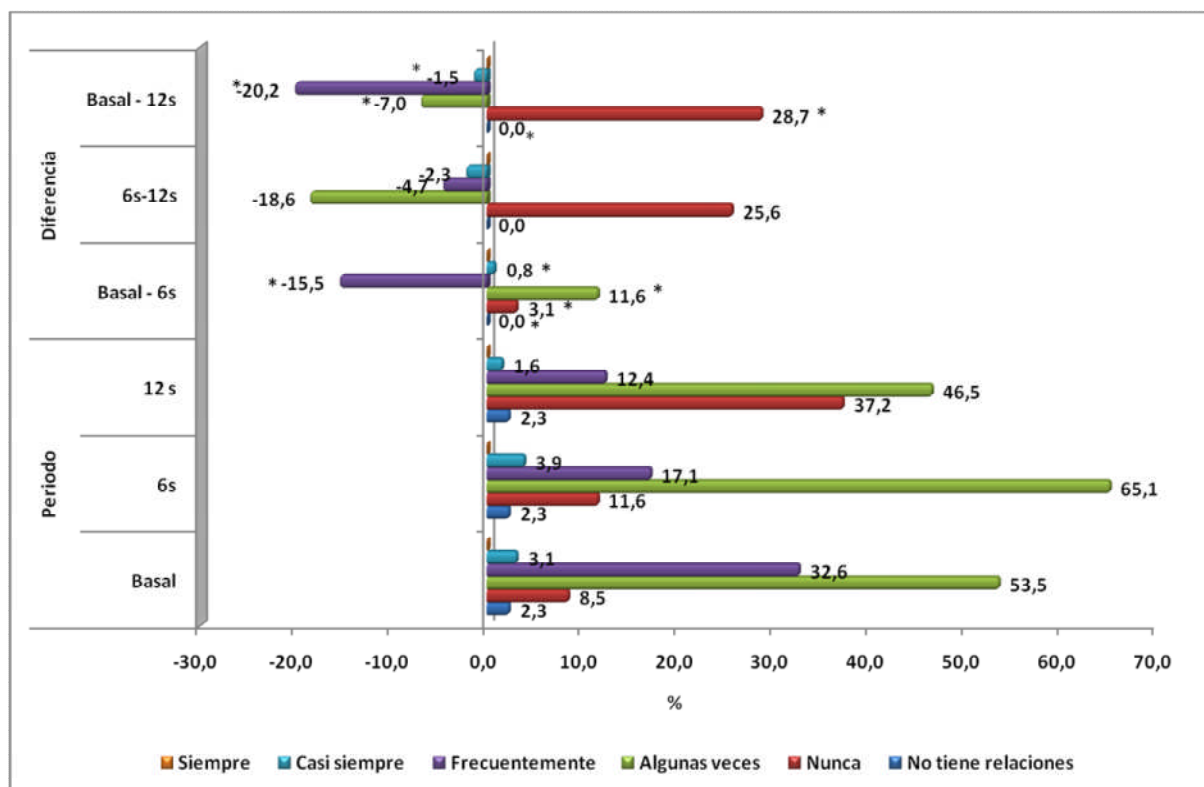


Figura 146. Frecuencia de la aparición de coitalgia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p < 0,05$ para la Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon).

Como se observa en la figura anterior, el tratamiento con isoflavonas produjo una cierta mejoría en el dolor de las relaciones sexuales evidenciándose un aumento de 3,1 % de las pacientes que reportan no tener dolor en las relaciones sexuales a las 6 semanas de tratamiento ($p < 0,05$) y del 28,7 % a las 12 semanas de tratamiento ($p < 0,05$).

A las participantes, aunque no era el objetivo principal del estudio, también se les preguntó acerca de su vida sexual. Con respecto a este punto, los resultados reflejaron que ésta mejora levemente al final del tratamiento, con una valoración positiva (aceptable / buena / muy buena) final del tratamiento del 72,9 frente al 66,8 % de la visita inicial (Figura 147).

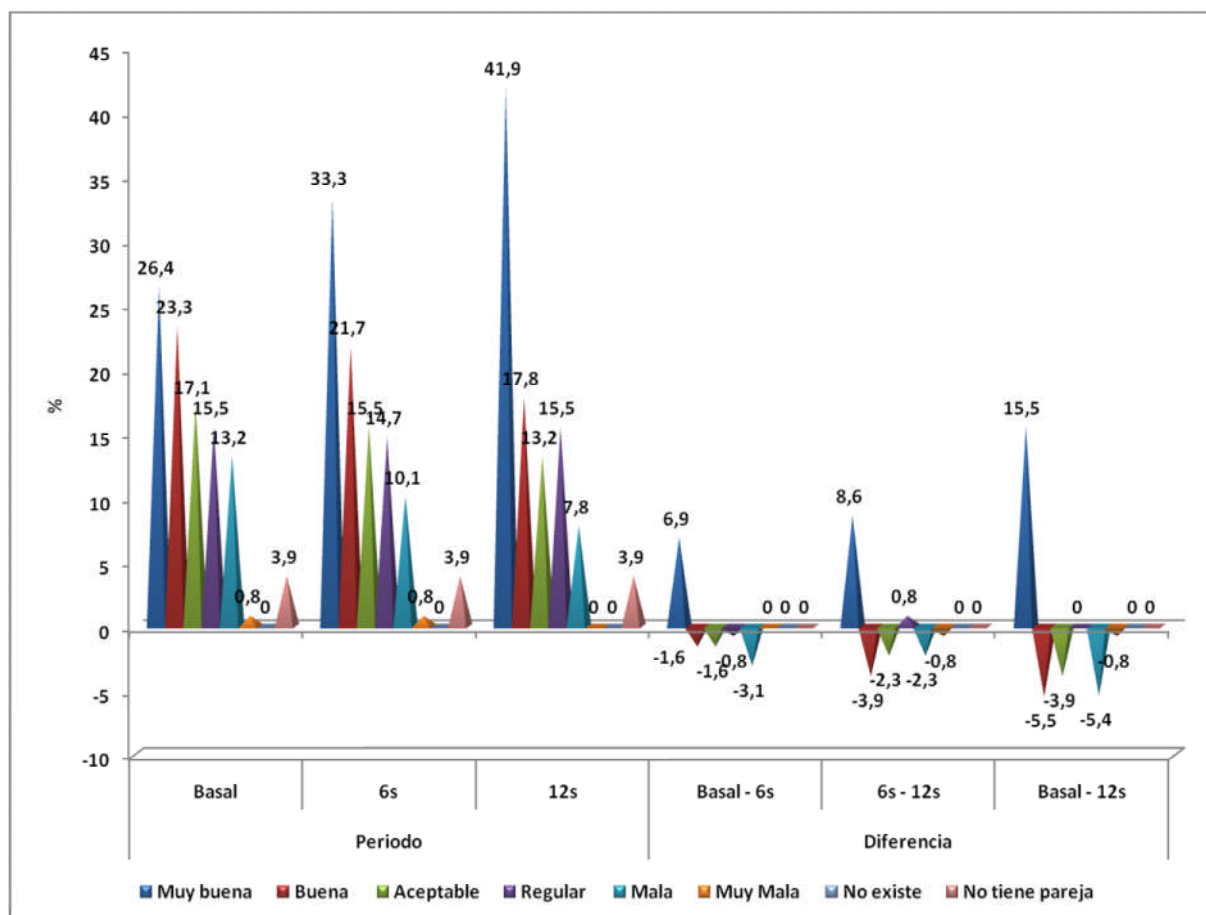


Figura 147. Evolución de la calidad de vida sexual durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento.

4.5.2. Calidad de vida

También se les interrogó a las pacientes sobre la calidad de vida en las visitas intermedias y la influencia del tratamiento la mejoría o no en su percepción subjetiva de calidad de vida.

Así, todas las participantes en el grupo de la C.A. de Madrid reportaron mejoría con respecto a su calidad de vida tanto a las 6 semanas como a las 12 semanas (Figura 148).

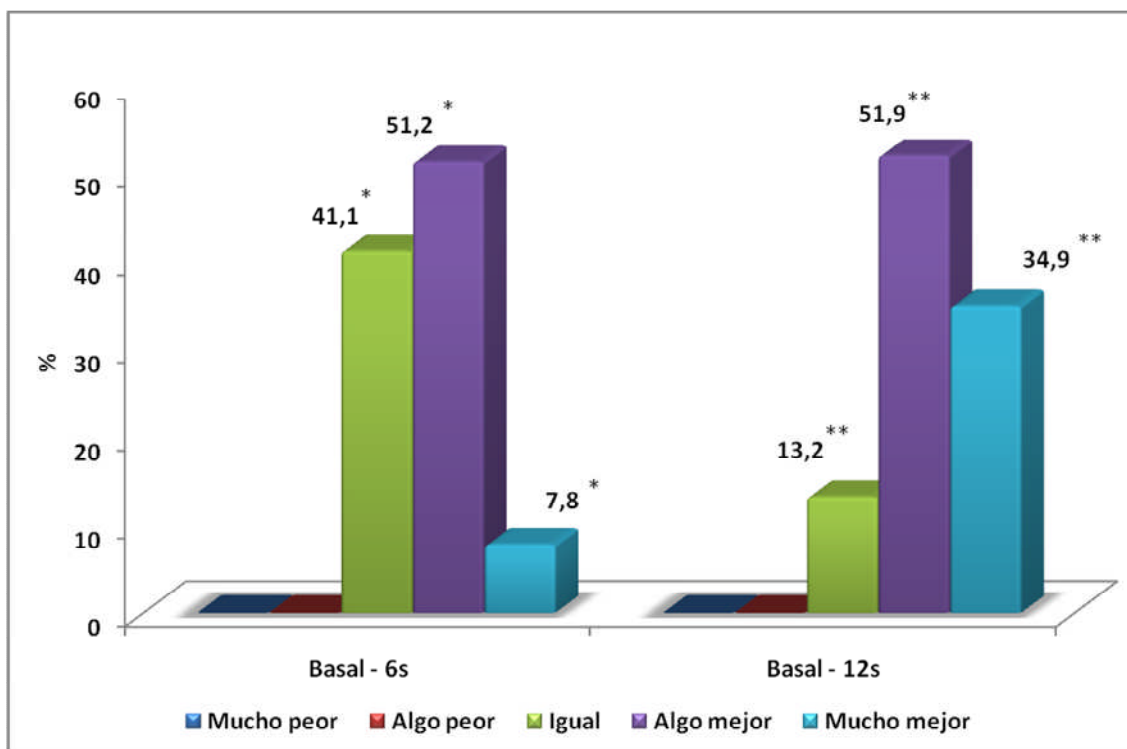


Figura 148. Evolución de la calidad de vida durante el tratamiento. (** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

4.5.3. Satisfacción con el tratamiento

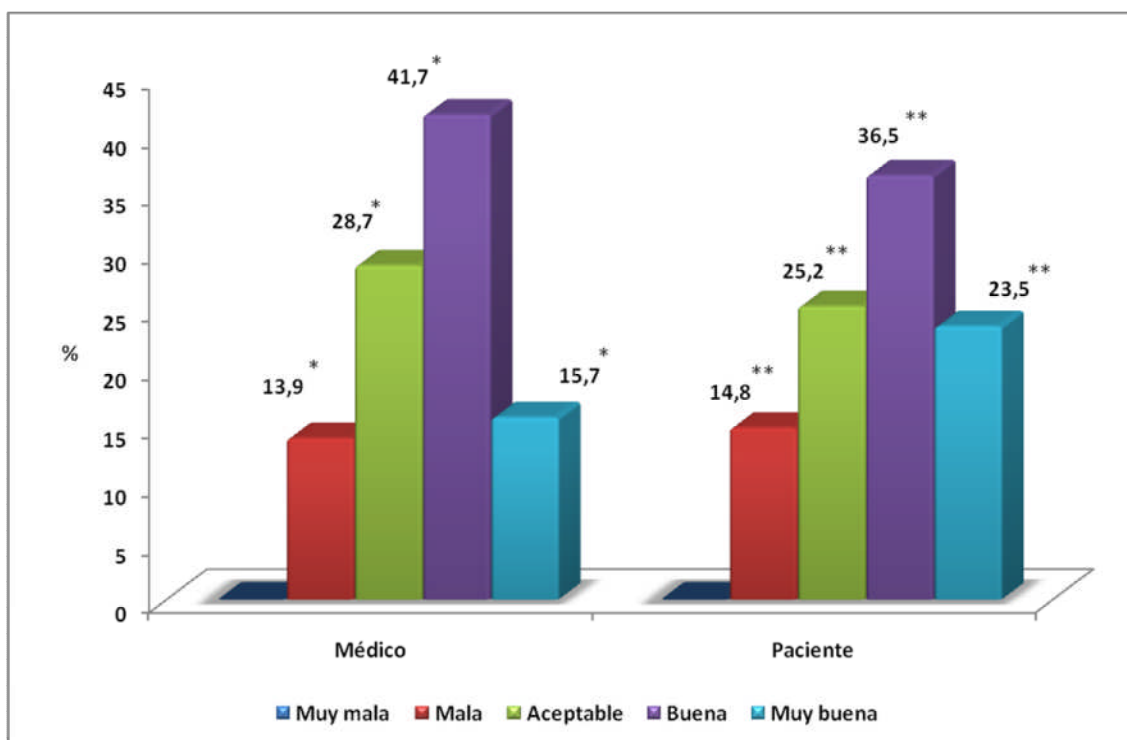


Figura 149. Satisfacción con el tratamiento (** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

Por último, se preguntó, tanto a la paciente como al ginecólogo, por su apreciación del tratamiento, lo que nos permite conocer la el grado de satisfacción con el mismo. En

este punto hay que destacar que la mayoría, tanto pacientes como los investigadores, valoraban el tratamiento como bueno/muy bueno (Figura 149).

IV. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha producido un cambio radical en el estudio, la investigación y el interés por las plantas medicinales. El aumento del consumo de productos fitoterápicos en EE.UU. y en algunos países europeos ha hecho que muchas de estas plantas se evalúen de un modo mucho más científico y se compruebe si realmente existe una eficacia clínica mediante la realización de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que confirmen estas observaciones. En este marco, se viene observando la llegada al campo de la ginecología de productos fitoterápicos para el tratamiento de los problemas de la menopausia y progresivamente se va extendiendo el uso de plantas a otros problemas relacionados con la salud de la mujer.

En medicina, los productos de origen vegetal a lo largo de la historia han pasado de tener un papel hegemónico en los tratamientos a tener menor relevancia. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio radical en el estudio, evaluación clínica e investigación de las plantas medicinales, generándose una gran cantidad de información sobre productos fitoterápicos, que a veces ha ocasionado confusión, además de la aparición de multitud de productos que son CA o la aditivación de alimentos como leches, yogures, etc ... Pero sólo las EFP, autorizadas específicamente como medicamentos por el Ministerio de Sanidad, pueden dispensarse o prescribirse por los médicos o farmacéuticos como tales, al estar garantizados por los adecuados estudios clínicos, tanto su eficacia, como su calidad y contenido.

La necesidad de proporcionar un alivio sintomático de las molestias ocasionadas por el síndrome climatérico cuando no está indicada la THS o no se desea, ha motivado la búsqueda de nuevas terapias, entre las que se encuentra la fitoterapia.

En este sentido, en la presente tesis doctoral se ha diseñado un estudio para valorar la eficacia de las isoflavonas de soja en la sintomatología climatérica. El seguimiento de las pacientes, cuya duración no sólo se basa en las publicaciones científicas previas, sino también en la Directiva de la EMEA, que establece un período mínimo de tres meses para valorar los efectos de un determinado tratamiento sobre los síntomas de la menopausia (72).

Con respecto a la dosis escogida (40-80 mg), hemos de señalar que existen pocos estudios dosis-respuesta con isoflavonas en humanos. Además, no es fácil extrapolar los estudios experimentales porque en el ser humano generalmente se requieren dosis más altas, y la extrapolación de los estudios *in vitro* no es enteramente posible. A pesar de esto, los estudios que han evaluado la relación dosis-respuesta de las isoflavonas desde el punto de vista clínico nos han permitido comprobar que los efectos estrogénicos de las mismas, fundamentalmente de la genisteína, se producen cuando se

alcanzan concentraciones plasmáticas de 50-800 ng/ml (dosis de 15 mg/día), las cuales se corresponden con una ingesta diaria de isoflavonas superior a 40-50 mg (5,25,214). Estos datos coinciden con los aportados en los distintos estudios clínicos y meta-análisis, en los cuales se establece que el rango de dosis recomendado de isoflavonas para el tratamiento de síntomas climatéricos, fundamentalmente sofocos, es de 40-80 mg. La creciente inquietud que genera la THS con estrógenos, gestágenos y tibolona, tanto en usuarias como en médicos, está motivando una utilización cada vez mayor de distintas alternativas, dentro de las cuales hay que destacar los preparados de isoflavonas, que pertenecen al grupo farmacológico de los fitoestrógenos (estrógenos débiles de origen vegetal).

Son muy numerosos los productos que nos presentan las industrias farmacéuticas, de muy diversos tipos. Aparentemente son todos iguales, pero ya en una primera aproximación es posible diferenciar dos grandes grupos de preparados: los medicamentos publicitarios o EFP, que se pueden considerar como los clásicos medicamentos, y los CA, que como veremos a continuación, no son equiparables con los primeros, resultando más eficaces las dosis de 80 mg/día (98,109,174,196). Asimismo, los últimos estudios y publicaciones al respecto indican que cuando no se obtienen efectos terapéuticos con dosis de 80 mg suele resultar poco eficaz incrementar la dosis de isoflavonas (8,10,36,75,209).

El uso de plantas medicinales de forma empírica es probablemente tan antiguo como la historia de la humanidad. En los últimos años se ha producido un cambio radical en el estudio, la investigación y el interés por las plantas medicinales. El aumento del consumo de productos fitoterápicos en los EE.UU. y en algunos países europeos, ha hecho que muchas de estas plantas se evalúen de un modo mucho más científico, comprobando su eficacia mediante la realización de ensayos clínicos con una metodología adecuada. Dentro del campo de la ginecología, los productos fitoterápicos se han centrado fundamentalmente en el tratamiento de los problemas de la menopausia, en donde existen datos que avalan una evidencia clínica de eficacia, extendiéndose progresivamente su uso a otros problemas relacionados con la salud de la mujer.

Los sofocos son uno de los principales determinantes del menoscabo de la calidad de vida. Se trata de una manifestación desencadenada por el descenso en las concentraciones estrogénicas, que se revierte con su reposición, de manera que hay una relación dependiente de la dosis entre estrógenos y aparición de sofocos.

Dentro de las alternativas terapéuticas con eficacia demostrada para el tratamiento de los sofocos asociados a la menopausia tenemos:

- THS.
- Isoflavonas.

Como se ha comentado con anterioridad en este trabajo, para el tratamiento de los mismos, desde hace décadas vienen utilizándose con éxito los estrógenos, solos o en combinación con gestágenos, en lo que se ha denominado THS. Sin embargo, y a pesar de su indudable eficacia, los índices de seguimiento del tratamiento son relativamente bajos por parte de las pacientes: muchas de ellas renuncian a comenzar, y una proporción muy elevada lo abandonan pronto. En este fenómeno influyen de manera decisiva diversos factores: percepción de la menopausia y sus molestias como un hecho natural, miedo a los posibles efectos secundarios del tratamiento, temor a que el mismo pudiera producir cáncer, y en fin, la consideración del THS como una manipulación farmacológica de seguridad incierta.

Sobre este panorama, la repercusión de los distintos brazos del estudio WHI (120,148,201), o el impacto del MWS (2,27,222), o los mensajes de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por ejemplo, han llevado a un reforzamiento más que notable en la búsqueda de alternativas terapéuticas en este campo.

Acerca de los beneficios y riesgos e la terapia hormonal, actualmente no cabe duda sobre el beneficio de iniciar una THS cuando se presentan síntomas vasomotores, atrofia urogenital o determinadas alteraciones de la esfera psicológica asociadas al déficit estrogénico.

Dentro de los beneficios demostrados tenemos que destacar (144,224,225,249):

- Corrección de síntomas climatéricos.
- Prevención de la pérdida ósea y fracturas vertebrales y de cadera.
- Reducción del riesgo de cáncer de colon.

Con respecto a los riesgos demostrados (144,224,225,249):

- No hay aumento de riesgo de cáncer de mama en terapia sólo con estrógenos.
- Ligero aumento de riesgo cáncer de mama tras 5 años con terapia combinada.
- Aumento de riesgo de tromboembolismo venoso. Éste aumenta, y es más alto en el primer año de uso.

En España actualmente, para el alivio de esta sintomatología, el uso de la THS sigue siendo el tratamiento de elección. Pero a raíz de los resultados de los estudios reseñados anteriormente, éste ha sufrido una serie de restricciones por parte de las autoridades sanitarias, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas mas seguras y eficaces, como las isoflavonas.

Así, en nuestro entorno, a raíz de la publicación de los datos de estos estudios, la AEM, el 23 de enero de 2004, emitió unas restricciones a las indicaciones terapéuticas del tratamiento hormonal de sustitución, decidiendo modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades de este grupo terapéutico, sobre la base de las siguientes conclusiones:

- El balance beneficio/riesgo del THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.
- El balance beneficio/riesgo del THS se considera desfavorable para la prevención de la osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.
- En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.

Esta información afecta a todos los productos utilizados en THS, que contengan estrógenos solos, estrógenos con gestágenos y tibolona, independientemente de la forma y la vía de administración.

La creciente inquietud que genera la THS con estrógenos, gestágenos y tibolona, tanto en usuarias como en médicos, está motivando una utilización cada vez mayor de distintas alternativas, dentro de las cuales hay que destacar los preparados de isoflavonas, que pertenecen al grupo farmacológico de los fitoestrógenos (estrógenos débiles de origen vegetal) (108,173,231).

Por todo ello y teniendo en cuenta las premisas anteriores, se ha diseñado este estudio empleando una diaria de 40 mg de isoflavonas de soja, administrándose en forma de 1 comprimido diario, pudiéndose incrementar la dosis, en caso de falta de respuesta, hasta 2 comprimidos (80 mg) también en una sola toma, no siendo necesario fraccionar la dosis.

La intensidad y frecuencia de los síntomas de la menopausia, especialmente los sofocos, están descritos como menores en la mujeres asiáticas, especialmente las japonesas y las chinas, en comparación con las mujeres occidentales (31,139). Los distintos estudios epidemiológicos que se han realizado para estudiar estas diferencias han resuelto que el contenido en sustancias naturales estrogénicas (fitoestrógenos) de los alimentos podría explicar estos fenómenos.

Estos hechos han motivado la puesta en marcha de numerosos estudios clínicos, los cuales han demostrado que dicha atenuación de los síntomas puede ser debida a la alimentación oriental, fundamentalmente en su elevado contenido (40-100 mg/día) en fitoestrógenos, con respecto a la dieta occidental (<10 mg/día). En los ensayos clínicos que se han realizado hasta la fecha se incluyen tanto intervenciones dietéticas, dietas

ricas en soja o suplementadas con algún tipo de derivado, y extractos estandarizados de isoflavonas de soja. Por otra parte el rango de dosis utilizado en todos estos estudios varía de 20 a 120 mg de isoflavonas totales.

En este sentido, los datos obtenidos en nuestro estudio indicaron una clara mejora de la sintomatología climatérica y tras 6 semanas de administración de una dosis 40 mg de isoflavonas de soja se objetivó una reducción total del índice de Blatt-Kupperman de 10,56 puntos con respecto a la visita inicial ($p<0,05$), produciéndose esta mayor reducción en el grupo de Andalucía (Figura 1).

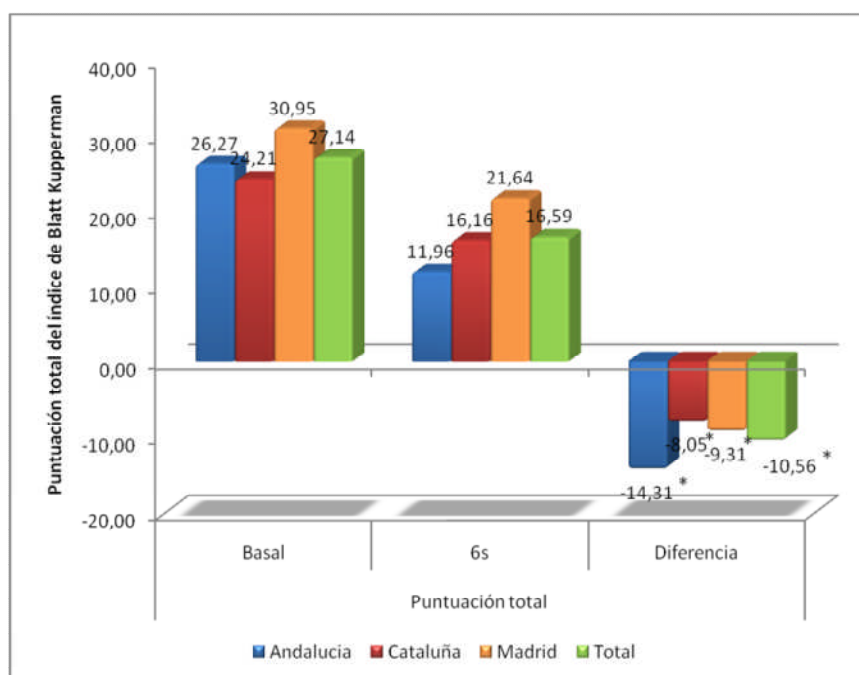


Figura 1 . Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el la puntuación total del índice de Blatt Kupperman a las 6 semanas del tratamiento con 40 mg de isoflavonas de soja (* $p<0,05$).

Si nos centramos en el ítem de sofocos, se objetivó una reducción de 2,86 puntos en este punto del índice de Blatt-Kupperman, produciéndose la mayor reducción en la Comunidad de Andalucía, aunque las diferencias entre las distintas CC.AA. no fueron estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes. (Figura 2).

En los estudios sobre tratamientos con isoflavonas en la menopausia, siempre aparece un porcentaje de mujeres que no responden al tratamiento (Tabla I), y aunque más de la mitad de las pacientes refieren mejoría tras la administración de las isoflavonas existe un porcentaje, estimado entre un 20 y 30%, que no van a responder al tratamiento.

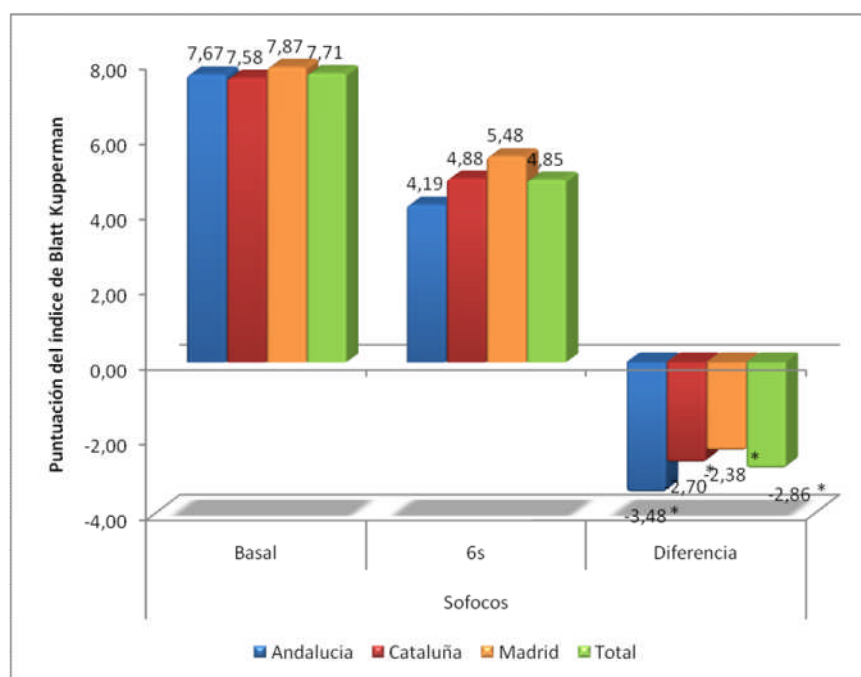


Figura 2. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el ítem sofocos del índice de Blatt Kupperman a las 6 semanas del tratamiento con 40 mg de isoflavonas de soja (* $p < 0,05$).

Tabla I. Porcentaje de “no respondedoras” en los ensayos clínicos con isoflavonas.

Autor y año	Tratamiento	Control	N	Duración	% Resp.	% No Resp
Albertazzi y cols. (1998) (8).	Proteína de soja (76 mg Isoflav.)	Caseína	104	12 semanas	79	21
Albert y cols. (2002)(7)	35 mg isoflav.	NA	190	4 meses	80,82	19,18
Faure y cols. (2002)(75)	70 mg isoflav.	Placebo	75	16 semanas	65,8	34,20
Van der Weijer y cols. (2002)(245)	80 mg isoflav.	Placebo	30	12 semanas	73	27
Burke y cols. (2003)(35)	42-52 mg isoflav	Proteína de soja	211	24	65,93	34,07
Petri y cols. (2004)(188)	60 mg isoflav.	Placebo	50	6 meses	80	20
Casini y cols. (2006)(41)	60 mg isoflav.	Placebo	78	6 meses	77,8	22,2
Media					74,18	25,82

En nuestro estudio, en la visita intermedia, a las 6 semanas de tratamiento, no respondieron a la dosis de 40 mg un 20,98 % de las pacientes incluidas en el estudio por lo que se decidió aumentar la dosis a 80 mg (Tabla II). Este porcentaje se

corresponde con los datos de distintos estudios con isoflavonas de soja donde se fija este porcentaje en torno al 25 % (Tabla II).

Tabla II. % de pacientes que requirieron un aumento de dosis a 80 mg – “No respondedoras”								
CC.AA.								
	Andalucía		Cataluña		Madrid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
No	75	77,3	77	77	123	81,5	275	79,02
Si	22	22,7	23	23	28	18,5	73	20,98

Dentro de las causas de “no respuesta” al tratamiento con isoflavonas el primer aspecto que ha de ser considerado cuando se instaura un tratamiento radica en que los resultados esperados no son inmediatos, estableciéndose un “periodo de latencia” que se estima entre las cuatro y las diez semanas de haber iniciado el tratamiento (100,108). Es por ello que en nuestro estudio se escogió las 6 semanas como un periodo lo suficientemente amplio para descartar el periodo de latencia como causa de no respuesta.

Al final del tratamiento se evidenció una reducción con la dosis de 40 / 80 mg de 17,41 puntos ($p<0,05$) en el índice de Blatt-Kupperman (Figura 3), produciéndose la mayor reducción en la Comunidad de Madrid. Este dato supuso una reducción del 64,14 % de la sintomatología climatérica. Aunque existieron diferencias en la reducción de la puntuación total del índice de Blatt-Kupperman entre las distintas CC.AA., en ningún caso fueron estadísticamente significativas, estando todas ellas dentro del mismo orden de magnitud de la mejora de la sintomatología climatérica.

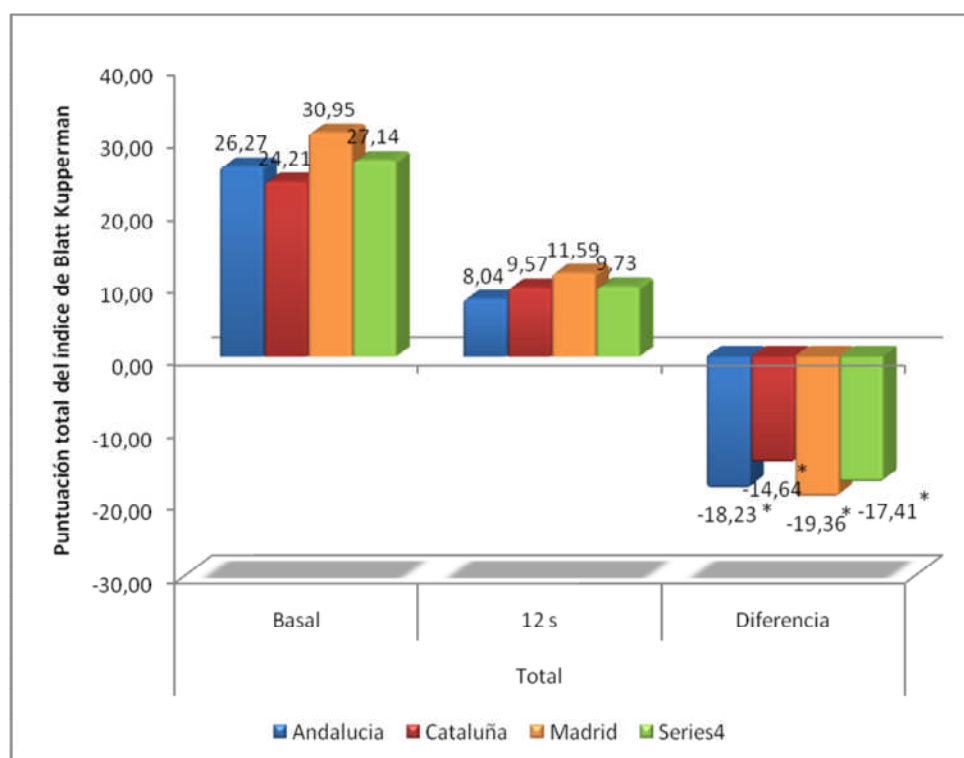


Figura 3. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en el la puntuación total del índice de Blatt Kupperman a las 12 semanas del tratamiento (* $p < 0,05$).

Si nos centramos en el ítem de sofocos, que es la indicación que presentan este tipo de preparados, vemos que se produjo una reducción de más del 70% ($p < 0,05$) de la puntuación del dicho sofocos al final del tratamiento (Figura 4). Asimismo, aunque existieron diferencias en la reducción de la puntuación de este parámetro entre las distintas CC.AA., en ningún caso éstas fueron estadísticamente significativas, estando todas ellas dentro del mismo orden de magnitud de la mejora de la sintomatología climatérica

La reducción de los síntomas asociados a la menopausia que se desprende de nuestro estudio, coincide con recientes publicaciones científicas (39,107,174). En este sentido, cabe destacar, como era de esperar, la aparición del conocido “periodo de latencia” de las isoflavonas, no obteniéndose los mejores resultados hasta las 12 semanas. Así, se observó una reducción media de más 60 % en la puntuación global del índice de Blatt-Kupperman, y cerca del 70 % en el ítem de sofocos, cifras concordantes con los datos aportados en la literatura (39,40,46,107,119,174).

Nuestros datos también pusieron de manifiesto, al igual que lo publicado, la relación lineal entre el número de sofocos y la efectividad de las isoflavonas, y una relación dosis respuesta, avalando nuestro planteamiento acerca de la dosis recomendada de 40-80 mg de isoflavonas diarias. Según los resultados de nuestro estudio y de los reflejados en la literatura científica, encontramos mayores tasas de efectividad en los

estudios que utilizaban dosis de 40-100 mg, y por encima de la cual no se obtenía mayor respuesta.

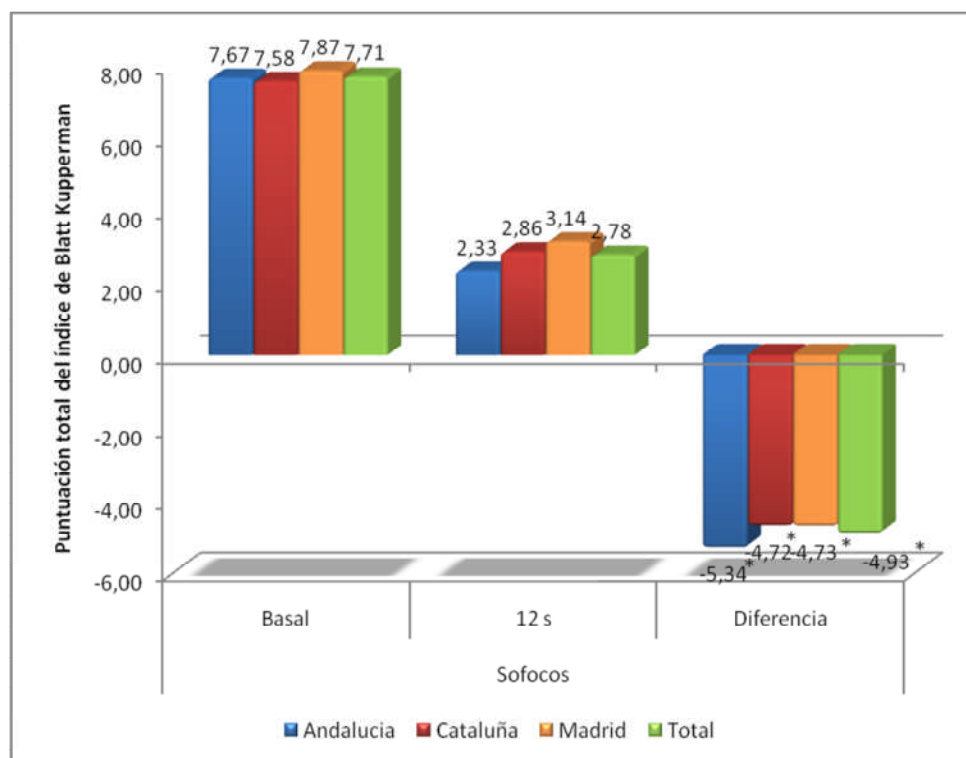


Figura 4. Efectos del tratamiento con isoflavonas de soja en la puntuación del ítem sofocos del índice de Blatt Kupperman a las 12 semanas del tratamiento (* $p < 0,05$).

Por otro lado, también se objetivaron en nuestro trabajo que están en la línea de los datos apuntados en el meta-análisis de Howes y cols. (2007), en el que se hacía referencia a que la tasa de respuesta al tratamiento con isoflavonas de soja está directamente relacionada con la intensidad de la sintomatología climatérica, obteniéndose mejores resultados en las pacientes con mayor intensidad de sofocos. En nuestro estudio partimos de una intensidad moderada / alta de los sofocos (puntuación basal media del índice de Blatt-Kupperman de 7,71) (108).

Con respecto a la mejoría de los parámetros no relacionados con los sofocos, como trastornos del sueño, nerviosismo, ánimo depresivo y pérdida de interés sexual, podría ser consecuente a la disminución del número de sofocos observada; algunos autores la consideran como consecuencia de la mejora de los sofocos (efecto “dominó” positivo) (87,128).

Según se desprende de nuestro estudio, se observó una mejoría en todos los aspectos de la sintomatología climatérica no relacionados con los sofocos (Figura 5), siendo destacable que el efecto sobre esta sintomatología supuso al final del periodo una

reducción media del 60 % de la puntuación del índice de Blatt-Kupperman ($p < 0,05$) en cada uno de los ítems.

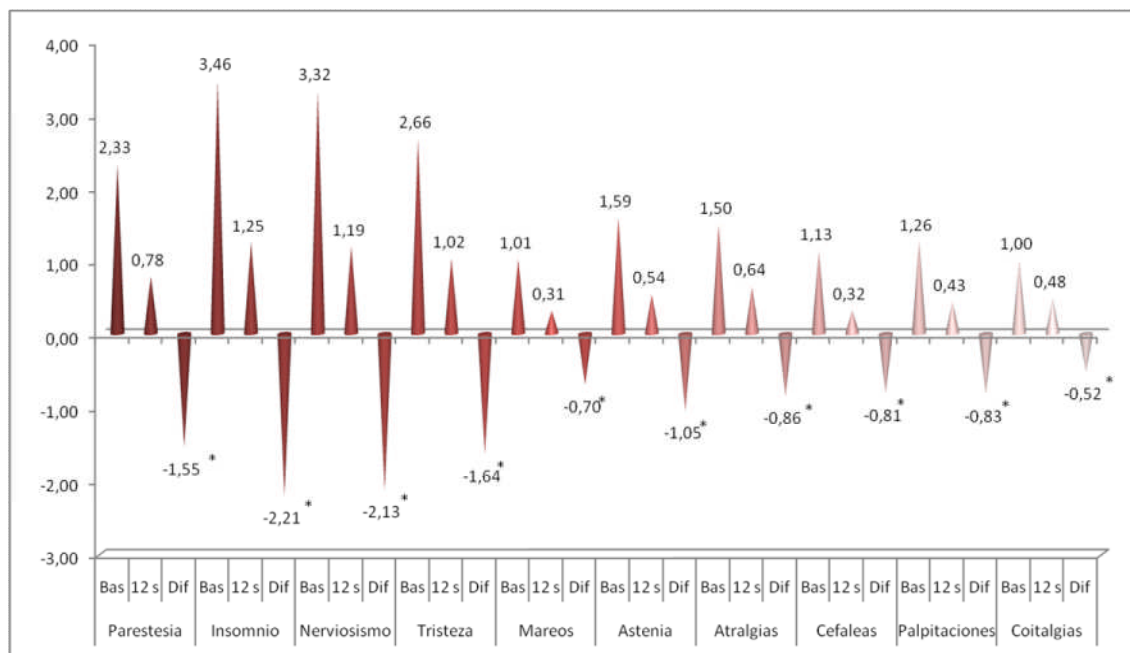


Figura 5. Efecto del tratamiento con isoflavonas sobre la sintomatología no asociada a los sofocos al final del tratamiento (* $p < 0,05$).

Este efecto dominó es difícil de explicar. Una de las teorías es que los síntomas depresivos estarían causados por los fenómenos vasomotores, los que provocarían afectación del sueño y descanso nocturno, con la consecuente fatiga, disminución del rendimiento diurno e irritabilidad. Se asigna especial valor a los sudores nocturnos como predictores de trastornos depresivos en la perimenopausia: en un estudio se encontró que un 80% de las mujeres perimenopáusicas con síntomas depresivos presentaba sudores nocturnos, mientras que sólo los presentaba el 49% de mujeres sin depresión. En estos casos podría usarse THS por breve período, o como parece que se pone de manifiesto en nuestro estudio un tratamiento con isoflavonas de soja, si hubiese contraindicaciones o el deseo de la paciente de no utilizar la THS (7,117,156).

En la actualidad, se le asigna mucha importancia a los trastornos del sueño en esta etapa. La mayoría de los autores considera que los sudores nocturnos juegan un papel relevante en un estudio polisomnográfico, base a la distinción clínica entre el insomnio de la menopausia y el insomnio asociado con trastornos psiquiátricos (230).

En este sentido, Shaver y Zenk (2000) (217), señalan la obesidad, hipertensión arterial, ronquidos, cefaleas y somnolencias diurnas como factores significativos que obligan al clínico a despistar alteraciones del sueño en las mujeres menopáusicas, las cuales pueden estar en la base de muchos de los síntomas climatéricos. Otros trabajos, como el

de Krystal y cols. han postulado, incluso, que algunos de estos trastornos podrían asociarse con las apneas de sueño, que se consideran como posibles causas de la depresión (131). En resumen: los esteroides gonadales pueden actuar directamente sobre el SNC o, indirectamente, influyendo sobre los sistemas de neurotransmisores (serotonina, dopamina y noradrenalina), o actuando sobre los ejes neuroendócrinos hipotálamo hipófisis adrenal (HHA), o sobre el ritmo circadiano. Se ha descrito que el insomnio que frecuentemente sufren las pacientes menopáusicas parece ser similar al de los pacientes que padecen trastorno de ansiedad generalizada acompañado de severo desorden. En este sentido, las isoflavonas de soja, podrían actuar a este nivel mejorando directa e indirectamente, al aliviar los síntomas vasomotores, este tipo de sintomatología.

Aunque existe controversia sobre la eficacia de las isoflavonas por vía oral en la mejoría de la sequedad vaginal (37,175), ésta se ha determinado indirectamente mediante un parámetro subjetivo de dolor o molestias durante las relaciones sexuales.

Los cambios en el epitelio vaginal asociados con la atrofia urogenital son consecuencia directa del hipuestrogenismo postmenopáusico. Estos cambios van a desencadenar una serie de síntomas, siendo los más frecuentes la sequedad vaginal, prurito, quemazón, dispareunia e incontinencia urinaria. La patogénesis de la atrofia urogenital y su relación con el déficit estrogénico se relaciona directamente, como se ha comentado anteriormente, con la presencia de receptores estrogénicos en el epitelio vaginal, la uretra, el trigono y la vejiga.

Está ampliamente demostrado que el tratamiento con estrógenos de baja potencia, como estriol o promestireno, por vía tópica o sistémica, mejora el trofismo de la mucosa vaginal, aumentando su espesor, induciendo la aparición de células picnóticas, y mejorando también su lubricación.

En este sentido, cabe esperar, gracias a su mecanismo de acción estrogénico, que las isoflavonas tengan actividad positiva a este nivel. Así, bajo estas premisas, distintos autores han evaluado la influencia de los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal, existiendo evidencia que demuestra que la administración de este tipo de compuestos es eficaz, por tanto por vía oral como vaginal.

Por vía oral, varios autores han evaluado la actividad de distintos preparados a base de isoflavonas de soja sobre el epitelio vaginal, comprobando que desencadenan una respuesta madurativa en las células de la vagina:

- Wilcox y cols. (1990), tras realizar un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en mujeres postmenopáusicas encuentran un claro efecto estrogénico en las células vaginales en las pacientes que reciben extracto de soja frente al grupo placebo (250).

- Uesugi y cols. (2003), en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, observó cambios madurativos en las células vaginales, en 22 mujeres tratadas con 61,8 mg de isoflavonas durante 3 meses, sin que éstos aparezcan en el grupo placebo (Figura 6). Los autores concluyen que las isoflavonas, además de favorecer el trofismo vaginal, mejoran la lubricación, disminuyendo asimismo, el dolor coital (237).
- Chiechi y cols., también en el año 2003, encontraron el mismo efecto madurativo en un ensayo clínico en el que participaron 187 mujeres. En este estudio, las pacientes fueron divididas en tres grupos: isoflavonas, THS estrogénica y placebo. Los cambios madurativos en los dos primeros grupos fueron similares, cosa que no ocurrió en el grupo placebo (48).

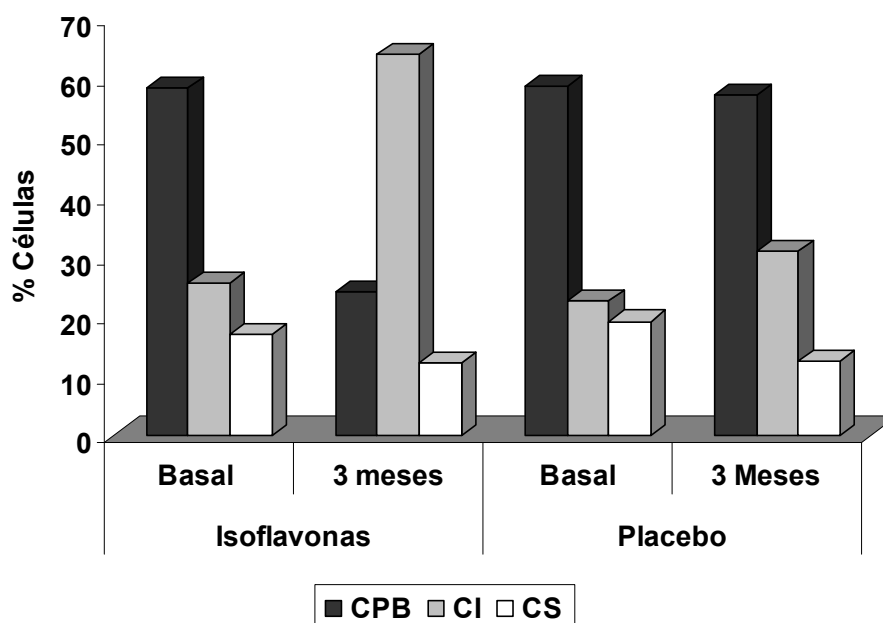


Figura 6. Influencia de isoflavonas en la maduración celular del epitelio vaginal de basal a células intermedias. [CPB: Células parabasales; CI: Células Intermedias; CS: Células superficiales]. Adaptado de Uesugi (2003) (237).

Sin embargo, hay que tener presente que, con respecto a la influencia de los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal, los datos existentes son contradictorios, ya que junto a estos estudios sobre el efecto positivo a nivel vaginal, existen otros autores que no demuestran actividad alguna

En nuestro estudio, tras 12 semanas de tratamiento, se observó una ligera mejoría de estos parámetros subjetivos, tanto del ítem coitalgia (Figura 5) como de la sensación de dolor en las relaciones sexuales (Figura 7). Este hecho debería de confirmarse mediante un ensayo clínico específico sobre sequedad vaginal.

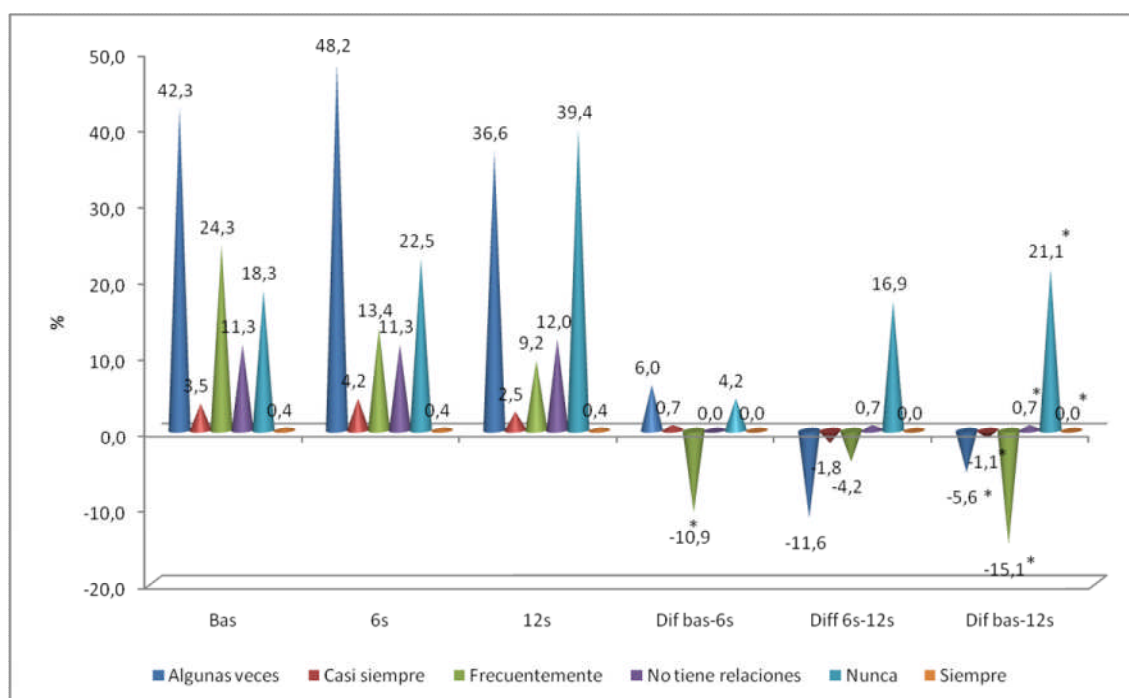


Figura 7. Respuestas ante la pregunta “dolor en las relaciones sexuales” (* $p < 0,05$ para la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon).

Es conocido, por otro lado, que el mecanismo de acción múltiple que presentan las isoflavonas va a llevar asociados una serie de beneficios adicionales sobre diversas áreas de la salud, como en el riesgo de enfermedad cardiovascular, la cual constituye la principal causa de muerte en la mujer posmenopáusica (90,114). Así, al comparar los niveles de mortalidad por enfermedad coronaria entre las poblaciones de Japón y EE.UU. se evidencia una mortalidad ocho veces menor en las mujeres orientales (136). La posible implicación de la dieta en este hecho y en especial las diferencias en cuanto a la ingesta de soja, es un aspecto observado desde hace varias décadas.

En relación con los estudios epidemiológicos, la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares entre las poblaciones asiáticas que consumen importantes cantidades de fitoestrógenos sugiere una acción protectora de éstos (18,121). Dentro de los análisis epidemiológicos que analizan la relación entre enfermedad cardiovascular y consumo de soja, es especialmente importante el estudio Framingham, realizado en EE.UU. con casi 1.000 mujeres, que mostró una correlación positiva entre el consumo de fitoestrógenos y un menor riesgo cardiovascular (57).

En las mujeres post-menopáusicas, la presencia de obesidad, dislipemias e hipertensión constituyen factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. En este sentido se ha comprobado que existe un riesgo importante principalmente con una disminución del colesterol-HDL (< 50 mg/dl) combinado con hipertrigliceridemia (> 400 mg/dl) (129). Los datos adicionales del estudio Framingham y el estudio Donolo-Tel Aviv corroboran la

potente relación entre el colesterol total y la cardiopatía isquémica en mujeres; no obstante estas cifras de colesterol son mayores que en el varón (>265 mg/dl). También es importante señalar que en las mujeres el porcentaje de colesterol-HDL en el nivel de colesterol total disminuye con la edad, por lo tanto origina un aumento del cociente CT/cHDL dependiente de la edad (207,208).

Con respecto a la obesidad a lo largo de la vida de la mujer adulta, su incidencia aumenta el triple y alcanza una meseta aproximadamente a los 65 años (218). La obesidad se asocia con otros factores de riesgo, lo que hace aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte.

En las pacientes incluidas en nuestro trabajo, estos factores de riesgo parecen estar presentes, ya que los valores de presión arterial sanguínea y lípidos plasmáticos estaban ligeramente elevados al inicio del estudio, lo cual podría constituir un ligero factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Es este sentido, las diferencias observadas en los valores de tensión arterial en las mujeres evaluadas en nuestro análisis carecieron de relevancia clínica, ya que representaron una variación cuantitativa escasa (sistólica y diastólica) (Figura 8). Estos datos parecen corresponderse con otros obtenidos en ensayos clínicos, como el de Teede y cols (2006), en el que tras administrar un preparado con 118 mg de isoflavonas de soja a pacientes hipertensos no se observaron disminuciones significativas de los valores de presión arterial (228).

A lo largo de los últimos años han aparecido multitud de publicaciones y ensayos clínicos sobre humanos acerca del posible efecto beneficioso de la soja y sus isoflavonas sobre los lípidos plasmáticos. Y la mayor parte de las evidencias sugieren modificaciones del perfil lipídico en sentido favorable.

En nuestro estudio se observó un efecto positivo en los valores de colesterol total, con una reducción de 11,97 mg/dl ($p<0,05$) al final del estudio (Figura 9). Pese a que se encontraron diferencias entre las distintas CC.AA., produciéndose la mayor reducción en la Comunidad de Andalucía, éstas no fueron cuantitativamente relevante ni estadísticamente significativas.

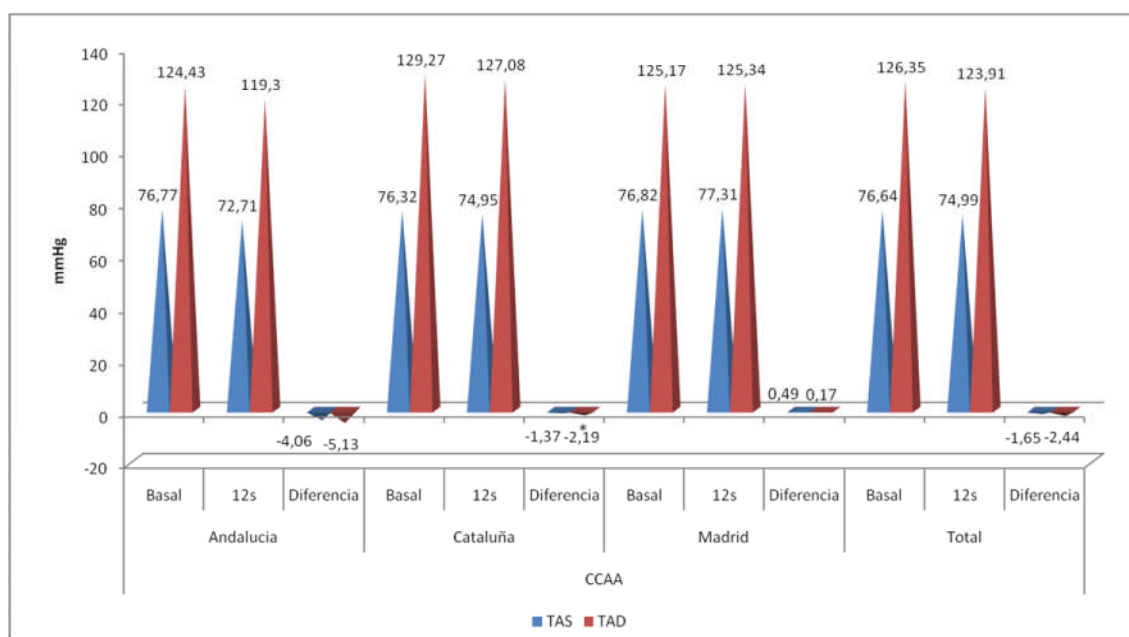


Figura 8. Influencia del tratamiento con isoflavonas de soja en los valores de presión arterial (* $p < 0,05$ para la prueba de la t de student)

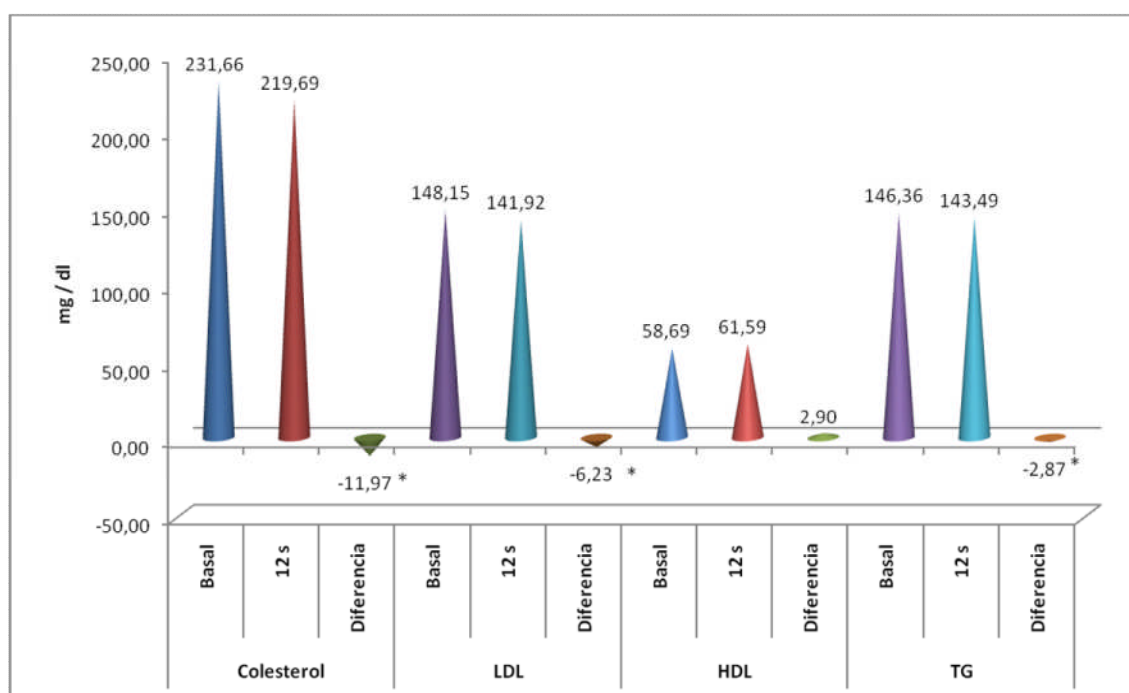


Figura 9. Influencia del tratamiento con isoflavonas de soja sobre el perfil lipídico ($p < 0,05$)

Igualmente, se produjeron una disminución del colesterol LDL de 6,23 mg/dl ($p < 0,05$), así como de los niveles de TG, con una leve reducción de 2,87 mg/dl. Por el contrario los niveles de HDL aumentaron ligeramente en 2,90 mg/dl, aunque este aumento no resultó estadísticamente significativo.

Estos datos encontrados favorables sobre el perfil lipídico concuerdan con distintos trabajos aparecidos como el meta-análisis de Anderson y cols. (13), en el que se muestra que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soja, produce una reducción media del colesterol total del 9%, 3% y del 12, 9% en el colesterol LDL. En pacientes hipercolesterolémicas, el efecto es más notable, reduciendo el colesterol total en un 20%. Entre los posibles mecanismos sobre los cuales la proteína de soja ejerce su acción hipolipemiante, está la disminución en la absorción del colesterol, el incremento de su excreción y la sobrerregulación que ésta ejerce sobre los receptores LDL.

En los datos del más reciente meta-análisis de Zhan, del año 2005, se demuestra una disminución significativa del colesterol total 0.22 mmol/L (3.77 %), del LDL colesterol de 0.04 mmol/L (5.25 %) y de 0,10 mmol/L (7,27 %) para los TG. Con estos resultados los autores de este meta-análisis concluyen que las isoflavonas de soja reducen significativamente los niveles de colesterol LDL y que esta reducción es mayor en paciente hipercolesterolémicos, no afectando significativamente a los niveles de HDL ni a los niveles de TG (261).

Como hemos comentado en líneas anteriores, nuestros resultados mostraron una clara mejoría de los síntomas climatéricos, observada tras la aplicación del Índice de Blatt-Kupperman, frecuentemente utilizado en la valoración de la sintomatología climatérica (11,152). Por otro lado, también se obtuvieron resultados positivos tras la aplicación de una escala de percepción subjetiva del estado general de calidad de vida, encontrándose una mejora de la percepción de la calidad de vida en general por parte de la usuaria (Figura 10). Este parámetro ha sido poco evaluado en general en los estudios con isoflavonas.

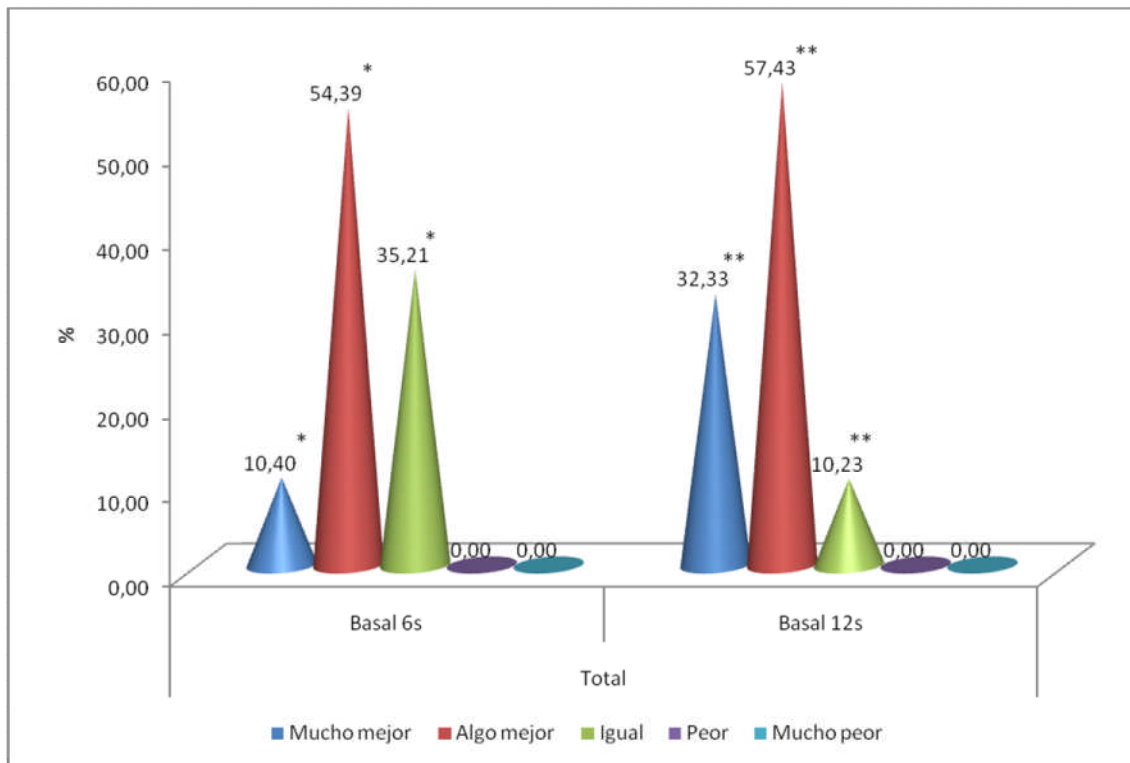


Figura 10. Evolución de la calidad de vida durante el tratamiento. (* ** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

Con respecto a la seguridad que presenta el tratamiento con isoflavonas en la mujer menopáusica, en agosto de 2004 esta alternativa terapéutica sufrió un impacto negativo, debido a que fue publicado un ensayo clínico en el que se apreciaba un porcentaje de pacientes tratadas con isoflavonas en las que se producía hiperplasia endometrial. Se trataba de un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego (ensayo clínico) en el que se reclutaron un total de 376 mujeres. Fueron divididas al azar en dos grupos: el primero de ellos (179 mujeres) fue tratado con 150 mg día de isoflavonas (doble de dosis utilizada para el alivio de los sofocos) mientras que el segundo (197 pacientes) recibió sólo placebo. El tratamiento se prolongó durante 5 años, realizándose al final de este periodo una biopsia endometrial a todas las pacientes. Los resultados del estudio histológico mostraron que el 3,7% de las pacientes del grupo de isoflavonas tenía criterios de hiperplasia simple, frente a ningún caso en el de placebo (237). No obstante, debemos destacar que no se evidenciaron casos de hiperplasia atípica o adenocarcinoma de endometrio. Posteriores estudios realizados por varios autores evidenciaron la ausencia de efectos adversos endometriales tras la administración a largo plazo de isoflavonas (183).

En nuestro estudio se evaluó la actividad sobre el endometrio en el grupo de tratamiento de Andalucía, evidenciándose que apenas existió variación del grosor endometrial a lo largo del periodo de valoración.

Con respecto a la frecuencia e intensidad de los sangrados, sí analizamos este parámetro en todas las pacientes incluidas en el estudio. En este sentido, la mayoría de las pacientes no tuvieron ningún tipo de sangrado, no existiendo diferencias entre las distintas CC.AA. (Figura 11), resultando de intensidad leve en el 100 % de los casos. Estos datos concuerdan con los obtenidos en distintos ensayos clínicos donde se evaluaba este parámetro de seguridad a nivel endometrial (7,17,40,53).

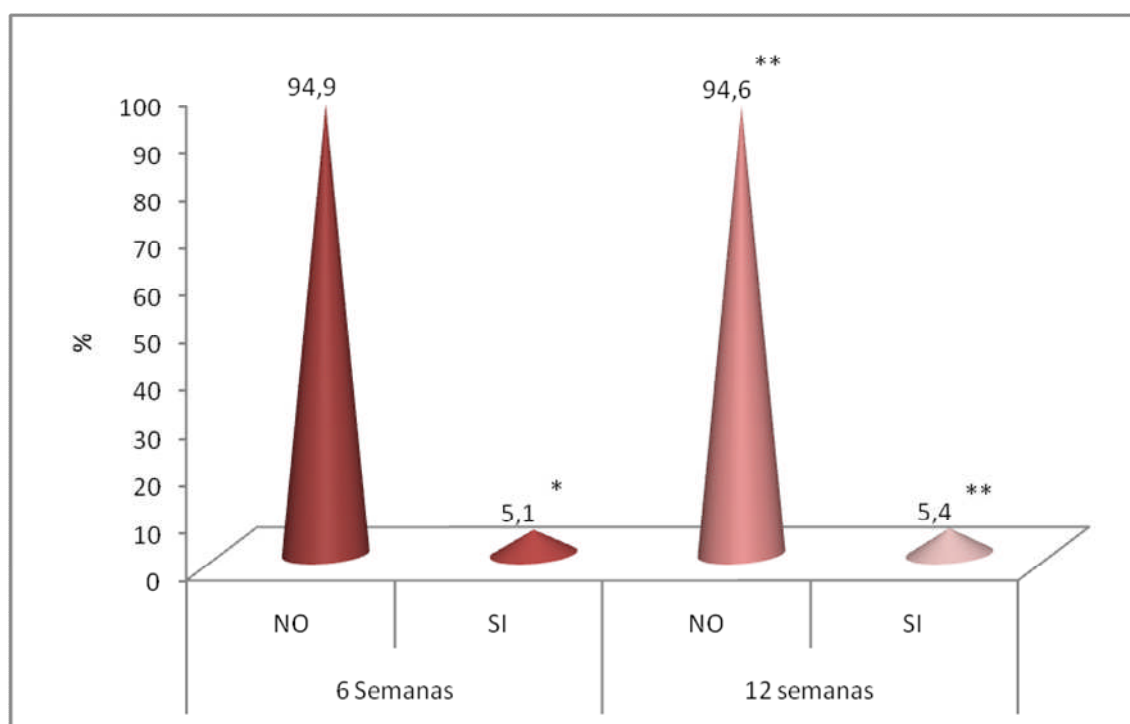


Figura 11. Frecuencia de aparición de sangrado vaginal (%) a lo largo del tratamiento
 (**p<0,05 para la Prueba de la Chi-cuadrado).

La seguridad de las isoflavonas en la mama de las mujeres que no tienen antecedentes cáncer de mama parece estar fuera de toda duda. La casi total ausencia de mastodinia y el mantenimiento de la densidad mamaria son indicativos de la ausencia de efecto de las isoflavonas sobre la mama (69). Hasta el momento ningún investigador ha cuestionado este hecho clínico, que se sustenta en la práctica ausencia de receptores β beta en la glándula mamaria.

En nuestra casuística, sólo aparecieron 6 casos de mastodinia, y sólo una de estas pacientes abandonó el tratamiento por este motivo. En el resto de pacientes, en la visita basal, el 59,43% refirió tener algún tipo de molestia a este nivel, y la mayoría (80 %) comentaba que las padecía "Alguna rara vez", y solo en un caso aumentó la

frecuencia de los síntomas en la visita intermedia, pasando de “*Alguna rara vez*” a “*Con frecuencia*”, aunque en la visita final la mastodinia había desaparecido, por lo que no se puede asociar al tratamiento (Figura 12)."

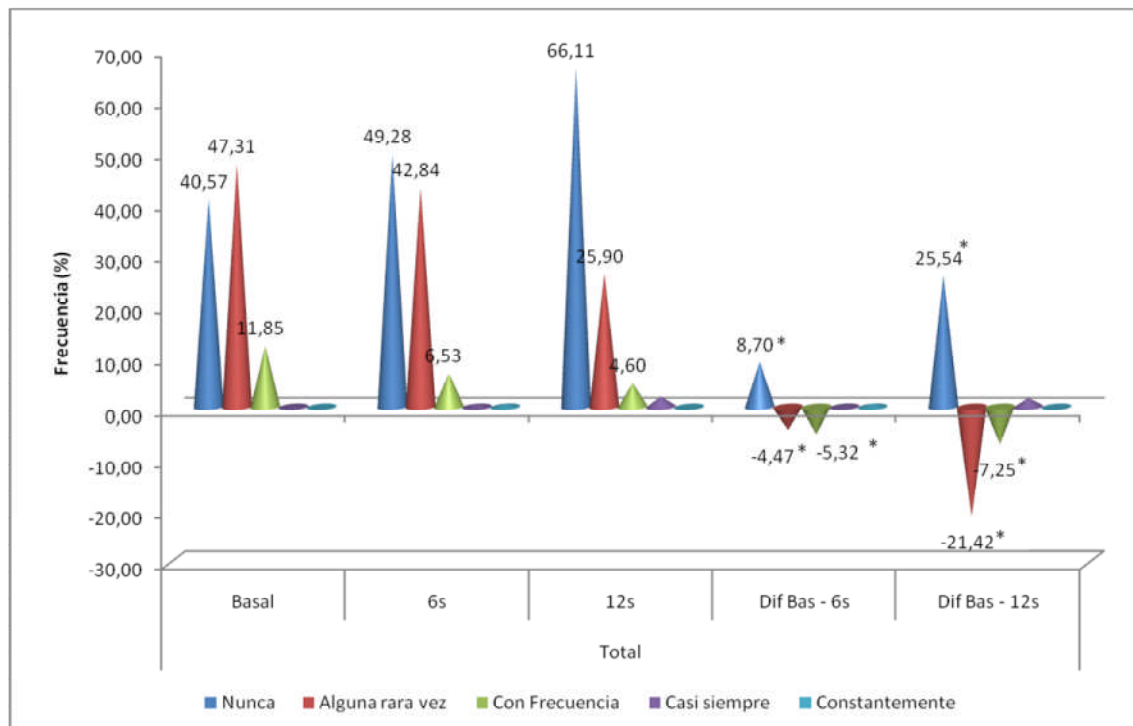


Figura 12. Frecuencia de la mastodinia durante el tratamiento y diferencias entre los distintos periodos de tratamiento. (* $p < 0,05$ para la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon).

En este sentido y cuando se evaluó la intensidad de la mastodinia, se comprobó que en la visita basal, la mayoría de las pacientes (70%) clasificaban el dolor como “poco molesto”, aumentando este porcentaje al 86 % en la visita final, lo que indica una reducción significativa de la intensidad del dolor durante el tratamiento.

En relación con este tema y teniendo en cuenta que las mujeres afectas de cáncer de mama tienen contraindicados formalmente los estrógenos, no tenemos que olvidar que ello no las libera de padecer sintomatología climatérica, como la mayoría de las mujeres al llegar a la menopausia. Las isoflavonas pudieran ser consideradas como una alternativa interesante para tratar los sofocos en estas mujeres. Sin embargo, dado su efecto sobre los receptores estrogénicos, también se ha cuestionado su seguridad. Algunos autores no defienden el uso de las isoflavonas en pacientes con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos o RE (+), dado que podrían estimular el desarrollo tumoral. Muchos autores consideran seguras a las isoflavonas cuando el tumor es RE(-), es decir, no muestran receptores para los estrógenos. Sin embargo, a día de hoy no existe consenso sobre su utilidad y seguridad en pacientes que han padecido cáncer de mama. Por ello, y aunque ni la FDA Norteamérica ni la

EMEA europea tienen contraindicados los suplementos de isoflavonas en pacientes con cáncer de mama, probablemente la prudencia sea la mejor consejera, y debemos recurrir a otras alternativas terapéuticas en este tipo de pacientes.

Con respecto a los EA adversos aparecidos en nuestro grupo de estudio, excepto los pocos casos de leve mastodinia, no se comunicó ninguna reacción adversa significativa. Esta circunstancia es lógica desde el momento de que las isoflavonas están presentes en un alimento como la soja, ampliamente consumido en Asia. Asimismo, tampoco tiene efectos tóxicos, mutagénicos, etc. Desde hace varios años, los fitoestrógenos están comercializados en nuestro país como suplementos dietéticos, habiendo demostrado su seguridad.

En el estudio de Tice y cols. (2003), se evaluaron los EA de las isoflavonas cuando eran utilizadas para el alivio de los sofocos asociados a la menopausia, no encontrándose diferencias en la proporción de mujeres que experimentaron cualquier evento adverso (OR 0,92; IC del 95%: 0,5 a 1,7) frente al placebo (232).

Durante las últimas décadas, el interés en la medición de la satisfacción del paciente con los cuidados sanitarios ha ido en aumento debido a que el paciente tiene un papel cada vez más activo en la toma de decisiones como consumidor de servicios sanitarios.

En general, la satisfacción con el tratamiento se puede medir siempre, pero es especialmente recomendable hacerlo en las siguientes circunstancias: cuando un tratamiento ofrece ventajas y desventajas respecto a otro en términos de eficacia; cuando los tratamientos son de eficacia similar pero tienen un modo diferente de administración u otros factores que pueden afectar a la conveniencia, o cuando tienen un diferente perfil de tolerabilidad. Especialmente importante es medir la satisfacción en los casos de terapias crónicas, ya que el paciente debe recibir el tratamiento durante un período largo y puede ofrecer una ventaja respecto a otros, como en el caso del tratamiento con isoflavonas.

En nuestro estudio, se evaluó la satisfacción con el tratamiento por parte de la paciente y del profesional, habiéndose obtenido resultados similares en las tres CC.AA. analizadas. En el ámbito global la mayoría de los pacientes y de los profesionales estaban claramente satisfechos con los resultados del tratamiento con isoflavonas para el alivio de los sofocos asociados a la menopausia (Figura 13).

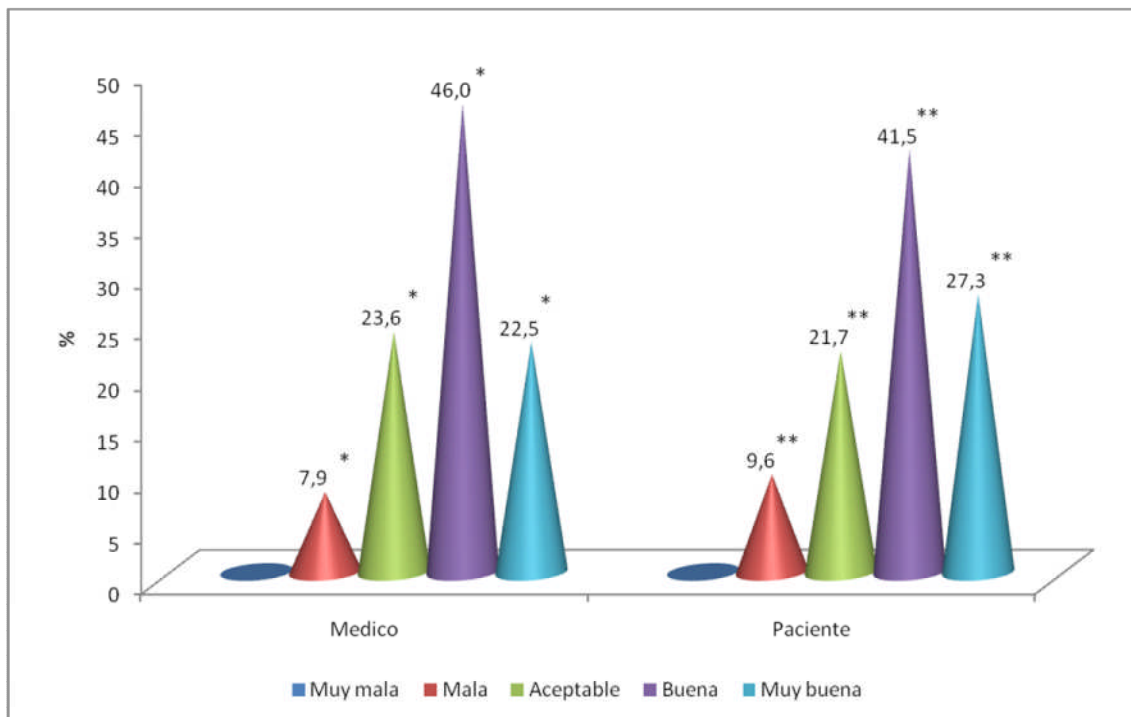


Figura 13. Satisfacción con el tratamiento (*,** $p < 0,05$ para la Prueba de la Chi-cuadrado).

La investigación de la satisfacción con el tratamiento todavía se está iniciando y es un campo en el que aún quedan muchos aspectos por conocer y analizar. El carácter crónico de muchos procesos en los que los cambios terapéuticos son frecuentes, el creciente número de medicamentos disponibles en el mercado para un mismo trastorno y el mayor acceso a la información por parte del paciente hacen que éste desee cada vez más participar en la toma de decisiones sobre su tratamiento y que el profesional sanitario deba considerar más su opinión. Con relación a este último punto, sería interesante que se evaluaran cuestionarios que analicen el grado de influencia que tiene el profesional sanitario y otras fuentes de información, como internet, sobre las expectativas que se crea el paciente respecto a su tratamiento y que sin duda, tendrán un efecto en su percepción y la valoración de la satisfacción con el tratamiento.

En el caso de los tratamientos con isoflavonas de soja se hace más necesario la realización de investigaciones específicas, con cuestionarios validados, ya que existe todavía muy poco conocimiento sobre este aspecto que, a nuestro juicio, es crucial para que esta información se integre de manera sistemática en el proceso de toma de decisiones.

CONCLUSIONES

PRIMERA

En nuestro estudio, el tratamiento con una dosis de 40-80 mg diaria de isoflavonas de soja mostró su eficacia como terapia de los sofocos asociados a la menopausia.

SEGUNDA

En base a nuestros datos, objetivamos un efecto terapéutico dosis-dependiente, habida cuenta de que el incremento de 40 a 80 mg diarios aumenta la eficacia de las isoflavonas en el alivio de los sofocos asociados al déficit estrogénico de la menopausia.

TERCERA

En nuestras pacientes, el tratamiento con isoflavonas de soja, con dosis de 40-80 mg diarios no mostró repercusión sobre el endometrio, no objetivándose el crecimiento del mismo.

CUARTA

El tratamiento con isoflavonas de soja evidenció en nuestro grupo de pacientes una excelente tolerabilidad en la mama, dada la baja frecuencia de efectos adversos clínicamente significativos (mastodinia) en este órgano.

QUINTA

En cuanto al perfil lipídico, en nuestro estudio, el tratamiento con isoflavonas de soja influyó positivamente en este aspecto, produciendo una mejora de los parámetros bioquímicos asociados a dicho perfil tras 12 semanas de tratamiento.

SEXTA

Con respecto a los parámetros de calidad de vida y satisfacción, las isoflavonas de soja mejoraron en las pacientes participantes en nuestro estudio la percepción de calidad de vida, tanto sexual, como general, presentando, tanto la usuaria como el profesional medico, un perfil de satisfacción positivo con el tratamiento.

SÉPTIMA

El tratamiento con isoflavonas de soja presentó en nuestro estudio un excelente perfil de tolerabilidad, dada la ausencia de eventos adversos significativos asociados al mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) La menopausia en la Comunidad de Madrid. Aspectos socio-sanitarios. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. Madrid: Documentos Técnicos de Salud Pública., 1996.
- (2) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003; 362:419-427.
- (3) NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements* 2005; 22:1-38.
- (4) Average duration of hot flashes may be longer than previously thought. *Harv Womens Health Watch* 2009; 16:7.
- (5) Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993; 342:1209-1210.
- (6) Álamos A, Pelayo I, Álamo C. ¿Son técnica y legalmente iguales todos los extractos con isoflavonas de soja?. Diferencias entre especialidades farmacéutica publicitarias y complementos alimenticios. *Toko-Gin Pract* 2004; 63:37-43.
- (7) Albert A, Altabre C, Baro F, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from Glycine max (L.) Merr in climacteric symptomatology: A multicentric, open, prospective and non-randomized trial. *Phytomedicine* 2002;85-92.
- (8) Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91:6-11.
- (9) Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, et al. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94:229-231.
- (10) Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42:173-185.
- (11) Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29:19-24.

- (12) An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, et al. Estrogen receptor beta-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001; 276:17808-17814.
- (13) Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New England Journal of Medicine* 1995; 333:276-282.
- (14) Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70:464S-474.
- (15) Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1390S-1393S.
- (16) Arici A, Bukulmez O. Phyto-oestrogens and the endometrium. *Lancet* 2004; 364:2081-2082.
- (17) Arici A, Bukulmez O. Phyto-oestrogens and the endometrium. *Lancet* 2004; 364:2081-2082.
- (18) Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, et al. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland: A paradox. *Circulation* 1993; 88:2771-2779.
- (19) Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13:265-279.
- (20) Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Social Science and Medicine* 2001; 52:345-356.
- (21) Badgio PC, Worden BL. Cognitive functioning and aging in women. *J Women Aging* 2007; 19:13-30.
- (22) Bajo-Arenas J. Monitorización ultrasonográfica del ciclo ovárico. In: Bajo-Arenas J, editor. Ultrasonografía Ginecológica. Guía Práctica. Madrid: Italfarmaco S.A., 1999.
- (23) Balk JL, Whiteside DA, Naus G, et al. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9:238-242.

- (24) Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54:105-112.
- (25) Beck V, Unterrieder E, Krenn L, et al. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid BiochemMol Biol* 2003; 84:259-268.
- (26) Belloque J, Garcia MC, Torre M, et al. Analysis of soyabean proteins in meat products: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42:507-532.
- (27) Beral V. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2007; 369:1703-1710.
- (28) Berecki-Gisolf J, Begum N, Dobson AJ. Symptoms reported by women in midlife: menopausal transition or aging? *Menopause* 2009; 16:1021-1029.
- (29) Bernis C, Reher DS. Environmental contexts of menopause in Spain: comparative results from recent research. *Menopause* 2007; 14:777-787.
- (30) Boersma BJ, Barnes S, Kirk M, et al. Soy isoflavonoids and cancer -- metabolism at the target site. *Mutat Res* 2001; 480-481:121-7.:121-127.
- (31) Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, et al. Short-term effects of phytoestrogens-rich diet on postmenopausal women Menopause. *Menopause* 1997;98-94.
- (32) Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996; 23:129-136.
- (33) Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, et al. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57:257-75.:257-275.
- (34) Burger HG. Physiology and endocrinology of the menopause. *Medicine* 2006; 34:27-30.
- (35) Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002; 56:283-288.
- (36) Burke GL, Legault C, Anthony M, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003; 10:147-153.

- (37) Burton JL, Wells M. The effect of phytoestrogens on the female genital tract. *J Clin Pathol* 2002; 55:401-407.
- (38) Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1893-1896.
- (39) Cancellieri F, De Leo V, Genazzani AD, et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas* 2007; 56:249-256.
- (40) Cancelo Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Blumel JE, et al. Effect of a compound containing isoflavones, primrose oil and vitamin E in two different doses on climacteric symptoms. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26:344-347.
- (41) Casini ML, Marelli G, Papaleo E, et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2006; 85:972-978.
- (42) Cassidy A. Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans. *J AOAC Int* 2006; 89:1182-1188.
- (43) Cassidy A, Brown JE, Hawdon A, et al. Factors Affecting the Bioavailability of Soy Isoflavones in Humans after Ingestion of Physiologically Relevant Levels from Different Soy Foods. *Journal of Nutrition* 2006; 136:45-51.
- (44) Caufriez A. Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68:241-250.
- (45) Chan YH, Lau KK, Yiu KH, et al. Reduction of C-reactive protein with isoflavone supplement reverses endothelial dysfunction in patients with ischaemic stroke. *European Heart Journal* 2008; 29:2800-2807.
- (46) Cheng GM, Wilczek BM, Warner MP, et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. [Article]. *Menopause* 2007; 14:468-473.
- (47) Cheng TO. Potential interaction between soy milk and warfarin. *Am Fam Physician* 2004; 70:1231.
- (48) Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, et al. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas* 2003; 45:241-246.

- (49) Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, et al. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8:259-265.
- (50) Col NF, Guthrie JR, Politi M, et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16:453-457.
- (51) Constantinou AI, Kamath N, Murley JS. Genistein inactivates bcl-2, delays the G2/M phase of the cell cycle, and induces apoptosis of human breast adenocarcinoma MCF-7 cells. *Eur J Cancer* 1998; 34:1927-1934.
- (52) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11:400-404.
- (53) Crowell JA, Levine BS, Page JG, et al. Preclinical safety studies of safety studies of isoflavones. *J Nutr* 2000; 130:677S.
- (54) D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007; 14:648-655.
- (55) D'Anna R, Cannata ML, Marini H, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2009; 16.
- (56) Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1:124-129.
- (57) de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, et al. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S.women: the Framingham study. *J Nutr* 2002; 132:276-282.
- (58) De la Gándara J, Sánchez J, Díez MA, et al. Influencia de las actitudes, expectativas y creencias en la adaptación a la menopausia. *An Psiquiatr* 2002; 8:329-336.
- (59) Delgado A, Sanchez MC, Galindo I, et al. Women's attitudes to menopause and predictive variables. *Atencion Primaria* 2001; 27:3-11.

- (60) Delmonte P, Rader JI. Analysis of isoflavones in foods and dietary supplements. *J AOAC Int* 2006; 89:1138-1146.
- (61) Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Mechanisms of Development* 2000; 96:351-358.
- (62) Dennerstein L, Guthrie J, Birkhäuser M y cols. Symptoms and the menopause. International Position Paper on Women's Health and Menopause: A comprehensive Approach. Maryland: National Institutes of Health, 2002.
- (63) Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1997; 54:1087-1096.
- (64) Dixon RA. Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol* 2004; 55:225-261.
- (65) Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 2002; 110 Suppl 3:349-53.:349-353.
- (66) Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, et al. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78:67-75.
- (67) Dowty N, Maoz B, Antonovsky A, et al. Climacterium in three cultural contexts. *Tropical and geographical medicine* 1970; 22:77-86.
- (68) Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of Phytoestrogen Intake for Breast Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57:260-277.
- (69) Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-oestrogens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:253-271.
- (70) Duncan AM, Underhill KE, Xu X, et al. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3479-3484.
- (71) Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med* 2005; 1:291-300.
- (72) EMEA. Committee for medicinal products for human use (CHMP): Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women (EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1). London: EMEA, 1997.

- (73) Erdman JW, Jr., Badger TM, Lampe JW, et al. Not All Soy Products Are Created Equal: Caution Needed in Interpretation of Research Results. *Journal of Nutrition* 2004; 134:1229S-1233.
- (74) Espinosa-Martos I, Ruperez P. Soybean oligosaccharides. Potential as new ingredients in functional food. *Nutr Hosp* 2006; 21:92-96.
- (75) Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9:329-334.
- (76) Fitzpatrick LA. Phytoestrogens--mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol MetabolClin N Am* 2003; 32:233-252.
- (77) Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, et al. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Journal of Nutrition* 1995; 125:790S-797S.
- (78) Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998; 70:332-337.
- (79) Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 76:573-578.
- (80) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110:230-240.
- (81) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms in the Menopausal Transition: Hormone and Behavioral Correlates. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111.
- (82) Friedman M, Brandon DL. Nutritional and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem* 2001; 49:1069-1086.
- (83) Gannon L, Ekstrom B. Attitudes toward menopause: the influence of sociocultural paradigms. *Psychol Women Q* 1993; 17:275-278.
- (84) Gao YH, Yamaguchi M. Suppressive effect of genistein on rat bone osteoclasts: involvement of protein kinase inhibition and protein tyrosine phosphatase activation. *Int J Mol Med* 2000; 5:261-267.

- (85) Gaudilliere JP. Better prepared than synthesized: Adolf Butenandt, Schering Ag and the transformation of sex steroids into drugs (1930-1946). *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 2005; 36:612-644.
- (86) Gee AC, Carlson KE, Martini PG, et al. Coactivator peptides have a differential stabilizing effect on the binding of estrogens and antiestrogens with the estrogen receptor. *Molecular Endocrinology* 1999; 13:1912-1923.
- (87) Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14:634-649.
- (88) Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. *Climacteric* 2007; 10:88-96.
- (89) Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *Journal of Nutrition* 1995; 125:1401-1412.
- (90) Gorodeski GI. Update on cardiovascular disease in post-menopausal women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2002; 16:329-355.
- (91) Gosden RG, Faddy MJ. Ovarian aging, follicular depletion, and steroidogenesis. *Exp Gerontol* 1994; 29:265-274.
- (92) Grady D. Management of Menopausal Symptoms. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355:2338-2347.
- (93) Greene GL, Gilna P, Waterfield M, et al. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986; 231:1150-1154.
- (94) Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346:340-352.
- (95) Guthrie JR, Dennerstein L, Wark JD. Risk factors for osteoporosis: A review. *Medscape Womens Health* 2000; 5:E1.
- (96) Hale GE, Hughes CL, Robboy SJ, et al. A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause* 2001; 8:338-346.

- (97) Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99:389-394.
- (98) Harding, C., Morton, M., Gould, V. et al. Dietary soy supplementation is oestrogenic in menopausal women Second International Symposium of the Role of Soy in Preventing and treating chronic disease. Brussels.1996. Disponible en: <http://www.soyfoods.com/symposium/pa7.html>
- (99) Haya J, Alamo C, Guerra JA, et al. Implicaciones terapéuticas del mecanismo de acción de las isoflavonas. *Toko-Gin Pract* 2005; 64:138-148.
- (100) Haya J, Guerra JA. Consensos en Fitoterapia Ginecológica. Madrid: Panamericana, 2008.
- (101) Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology* 2008; 16:219-226.
- (102) Hendrich S. Bioavailability of isoflavones. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 777:203-210.
- (103) Hendrich S. Bioavailability of isoflavones. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 777:203-210.
- (104) Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21:257-264.
- (105) Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21:257-264.
- (106) Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003122.
- (107) Howes J, Waring M, Huang L, et al. Long-term pharmacokinetics of an extract of isoflavones from red clover (*Trifolium pratense*). *J Altern Complement Med* 2002; 8:135-142.
- (108) Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55:203-211.

- (109) Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55:203-211.
- (110) Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1998; 280:605-613.
- (111) Imhof M, Gocan A, Reithmayr F, et al. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 55:76-81.
- (112) Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, et al. New equol supplement for relieving menopausal symptoms: randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause* 2009; 16:141-148.
- (113) Izumi T, Piskula MK, Osawa S, et al. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J Nutr* 2000; 130:1695-1699.
- (114) Jansen SC, Temme EHM, Schouten EG. Lifetime estrogen exposure versus age at menopause as mortality predictor. *Maturitas* 2002; 43:105-112.
- (115) Jaselskis B, Stemm NL, Johnston WD. Determination of the fatty-acid composition of soybean oil by high-pressure liquid chromatography. *Talanta* 1982; 29:54-56.
- (116) Jefremov V, Zilmer M, Zilmer K, et al. Antioxidative effects of plant polyphenols: from protection of G protein signaling to prevention of age-related pathologies. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1095:449-57.:449-457.
- (117) Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:563-580.
- (118) Jung MY, Jung MO. Identification of conjugated linoleic acids in hydrogenated soybean oil by silver ion-impregnated HPLC and gas chromatography-ion impacted mass spectrometry of their 4,4-dimethyloxazoline derivatives. *J Agric Food Chem* 2002; 50:6188-6193.
- (119) Kaari C, Haidar MA, Junior JM, et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2006; 53:49-58.
- (120) Kenemans P. Women's health after WHI. *Maturitas* 2005; 51:1-3.

- (121) Keys A, Menotti A, Aravanis C. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive Medicine* 1984; 13:141-154.
- (122) Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, et al. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause* 2008; 15:125-132.
- (123) Kim H, Xia H, Li L, et al. Attenuation of neurodegeneration-relevant modifications of brain proteins by dietary soy. *Biofactors* 2000; 12:243-250.
- (124) Kimura S, Suwa J, Ito M, et al. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats. *Gann* 1976; 67:763-765.
- (125) King RA, Broadbent JL, Head RJ. Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats. *J Nutr* 1996; 126:176-182.
- (126) Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, et al. Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (III). Estrogenic activities of soy isoflavone aglycones and their metabolites isolated from human urine. *Biol Pharm Bull* 2004; 27:185-188.
- (127) Knight DC, Howes JB, Eden JA, et al. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4:13-18.
- (128) Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, et al. Soy isoflavones, body composition, and physical performance. *Maturitas* 2005; 52:102-110.
- (129) Kolovou GD, Bilianou HG. Influence of aging and menopause on lipids and lipoproteins in women. *Angiology* 2008; 59:54S-57S.
- (130) Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, et al. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3:161-167.
- (131) Krystal AD, Edinger J, Wohlgemuth W, et al. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Medicine Reviews* 1998; 2:243-253.
- (132) Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138:863-870.

- (133) Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:5925-5930.
- (134) Kupperman HS, Epstein JA, Blatt MH, et al. The modern endocrine approach to the management and diagnosis of the infertile patient. *Postgrad Med* 1959; 26:659-672.
- (135) Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Am Med Assoc* 1959; 171:1627-1637.
- (136) Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88:119-124.
- (137) Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009; 44:948-953.
- (138) Liu KS. Chemistry and nutritional value of soybean components. In: Liu KS, editor. Soybeans: Chemistry, Technology and Utilization. Gaithersburg, Maryland, USA.: Aspen Publ. Inc., 1999: 25-113.
- (139) Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10:23-46.
- (140) Lock M. Symptom reporting at menopause: A review of cross-cultural findings. *Journal of the British Menopause Society* 2002; 8:132-136.
- (141) Ma DF, Qin LQ, Wang PY, et al. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008; 27:57-64.
- (142) Ma DF, Qin LQ, Wang PY, et al. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:155-161.
- (143) Mackowiak P, Nogowski L, Nowak KW. Effect of isoflavone genistein on insulin receptors in perfused liver of ovariectomized rats. *J Recept Signal Transduct Res* 1999; 19:283-292.
- (144) MacLennan AH. Hormone replacement therapy: a 2008 perspective. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2009; 19:13-18.

- (145) Mann GE, Rowlands DJ, Li FY, et al. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: role of NO in Nrf2-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovasc Res* 2007; 75:261-274.
- (146) Maoz B. Perception of the menopause among five ethnic groups in Israel (Hebrew). *FAM PHYSICIAN* 1975; 4:186-191+28.
- (147) Martin-Torrens RM, Quiles J, Bueno FJ. Programa de Atención Integral a la Mujer Climatérica en la Comunidad Valenciana. Evaluación Preliminar. *Matronas Prof* 2000; 2:26-34.
- (148) Mastorakos Geor, Sakkas EG, Xydakis AM, et al. Pitfalls of the WHIs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1092:331-340.
- (149) Mateos-Aparicio I, Redondo CA, Villanueva-Suarez MJ, et al. Soybean, a promising health source. *Nutr Hosp* 2008; 23:305-312.
- (150) McKinlay SM. Issues in design, measurement, and analysis for menopause research. *Experimental Gerontology* 1994; 29:479-493.
- (151) McNicol A. The effects of genistein on platelet function are due to thromboxane receptor antagonism rather than inhibition of tyrosine kinase. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1993; 48:379-384.
- (152) Melby MK. Climacteric symptoms among Japanese women and men: comparison of four symptom checklists. *Climacteric* 2006; 9:298-304.
- (153) Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-1811.
- (154) Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70:439S-445S.
- (155) Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001405.
- (156) Moline M, Broch L, Zak R. Sleep Problems Across the Life Cycle in Women. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6:319-330.
- (157) Morito K, Aomori T, Hirose T, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). *Biol Pharm Bull* 2002; 25:48-52.
- (158) Morito K, Hirose T, Kinjo J, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24:351-356.

- (159) Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin Evid* 2005;2392-2406.
- (160) Morse CA, Smith A, Dennerstein L, et al. The treatment-seeking woman at menopause. *Maturitas* 1994; 18:161-173.
- (161) Mukherjee S, Saha A, Roy K. QSAR of estrogen receptor modulators: exploring selectivity requirements for ER(alpha) versus ER(beta) binding of tetrahydroisoquinoline derivatives using E-state and physicochemical parameters. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15:957-961.
- (162) Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, et al. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21:189-195.
- (163) Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:297-303.
- (164) Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, et al. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause* 2003; 10:456-464.
- (165) Nachtigall LE, Baber RJ, Barentsen R, et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:279-289.
- (166) Nagata C. Factors to Consider in the Association Between Soy Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk. *Journal of Epidemiology* 2010; 20:83-89.
- (167) Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, et al. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58:249-258.
- (168) Nakamura A, Furuta H, Maeda H, et al. Analysis of structural components and molecular construction of soybean soluble polysaccharides by stepwise enzymatic degradation. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65:2249-2258.
- (169) Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2-mediated human platelet responses. *Mol Pharmacol* 1991; 39:475-480.
- (170) Nakaya M, Tachibana H, Yamada K. Isoflavone genistein and daidzein up-regulate LPS-induced inducible nitric oxide synthase activity through estrogen receptor pathway in RAW264.7 cells. *Biochemical Pharmacology* 2005; 71:108-114.

- (171) Navarro C. Mecanismo de Acción. In: Navarro C, editor. Avanzando en Fitoterapia Combinada. Madrid: Alcandora Publicidad S.L., 2010.
- (172) Nazarishvili G, Gabunia N, Gagua G. Prevalence of urinary incontinence in women population. *Georgian Med News* 2007;39-42.
- (173) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:2057-2071.
- (174) Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:2057-2071.
- (175) Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, et al. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83:137-142.
- (176) Nikov GN, Eshete M, Rajnarayanan RV, et al. Interactions of synthetic estrogens with human estrogen receptors. *The Journal Of Endocrinology* 2001; 170:137-145.
- (177) Nikov GN, Hopkins NE, Boue S, et al. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. *Environm Health Perspec* 2000; 108:867-872.
- (178) O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Menstrual cycle variability and the perimenopause. *Am J Hum Biol* 2001; 13:465-478.
- (179) Obermeyer CM, Reher D, Alcalá LC, et al. The menopause in Spain: results of the DAMES (Decisions At MENopause) study. *Maturitas* 2005; 52:190-198.
- (180) Ohta H. [Risk and benefit assessment in hormone replacement therapy]. *Nippon Rinsho* 2007; 65 Suppl 9:301-5.:301-305.
- (181) Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277:1508-1510.
- (182) Palacios S, Ferrer-Barriendos J, Parrilla C. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:205-211.

- (183) Palacios S, Pornel B, Bergeron C, et al. Endometrial safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause* 2007; 14:1006-1011.
- (184) Palmer MH, Newman DK. Urinary incontinence and estrogen. *Am J Nurs* 2007; 107:35-6, 37.
- (185) Papazisis KT, Kalemi TG, Zambouli D, et al. Synergistic effects of protein tyrosine kinase inhibitor genistein with camptothecins against three cell lines in vitro. *Cancer Letters* 2006; 233:255-264.
- (186) Pastore LM, Kightlinger RS, Hullfish K. Vaginal symptoms and urinary incontinence in the elderly women. *Geriatrics* 2007; 62:12-18.
- (187) Penotti M, Fabio E, Modena AB, et al. Effect of soy-derived isoflavones on hot flashes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril* 2003; 79:1112-1117.
- (188) Petri NE, Nahas NJ, De Luca L, et al. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48:372-380.
- (189) Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, et al. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Molecular Endocrinology* 1997; 11:1486-1496.
- (190) Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard ET. Structure of the ligand-binding domain of estrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO* 1995; 18:4608-4618.
- (191) Pinkerton JV, Zion AS. Vasomotor symptoms in menopause: where we've been and where we're going. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15:135-145.
- (192) Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm* 2000; 57:135-155.
- (193) Potter SM, Baum JA, Teng H, et al. Soy protein and isoflavones: Their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 68.
- (194) Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr* 2005; 10:471-478.

- (195) Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, et al. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2004; 546:121-165.
- (196) Rosano TF, Nardo LG, D'Agosta S, et al. Efficacia del tratamiento con fitoestrogeni sui sintomi vasomotori e sulla densità mineral osea in donne in postmenopausa. *Giorn It Ost Gin* 2001; 7-8:343-345.
- (197) Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25:303-314.
- (198) Routledge EJ, White R, Parker MG, et al. Differential Effects of Xenoestrogens on Coactivator Recruitment by Estrogen Receptor (ER) alpha and ERbeta. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275:35986-35993.
- (199) Rowland I, Faughnan M, Hoey L, et al. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr* 2003; 89 Suppl 1:S45-S58.
- (200) Rowland I, Faughnan M, Hoey L, et al. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr* 2003; 89 Suppl 1:S45-S58.
- (201) Rozenberg S, Gompel A, Barlow D. I285 Lessons from the women's health initiative (WHI). *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009; 107:S71.
- (202) Salti GI, Grewal S, Mehta RR, et al. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. *Eur J Cancer* 2000; 36:796-802.
- (203) Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, et al. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:45-49.
- (204) Saz JM, Marina ML. High performance liquid chromatography and capillary electrophoresis in the analysis of soybean proteins and peptides in foodstuffs. *J Sep Sci* 2007; 30:431-451.
- (205) Scambia G, Mango D, Signorile PG, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7:105-111.
- (206) Scambia G, Mango D, Signorile PG, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7:105-111.
- (207) Schnatz PF. Hormonal therapy: does it increase or decrease cardiovascular risk? *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:673-681.

- (208) Schnatz PF, Schnatz JD. Dyslipidemia in menopause: mechanisms and management. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:608-613.
- (209) SEGIF. Consensos en Fitoterapia Ginecológica: Isoflavonas en sofocos. Madrid: HABE, 2006.
- (210) Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1333S-1346S.
- (211) Setchell KD. Absorption and metabolism of soy isoflavones-from food to dietary supplements and adults to infants. *Journal of Nutrition* 2000; 130:654S-655S.
- (212) Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr* 2001; 131:1362S-1375S.
- (213) Setchell KD, Brown NM, Zimmer-Nechemias L, et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:447-453.
- (214) Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129:758S-767S.
- (215) Setchell KD, Brown NM, Zimmer-Nechemias L, et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76:447-453.
- (216) Sfakianos J, Coward L, Kirk M, et al. Intestinal Uptake and Biliary Excretion of the Isoflavone Genistein in Rats. *Journal of Nutrition* 1997; 127:1260-1268.
- (217) Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9:109-118.
- (218) Shi H, Clegg DJ. Sex differences in the regulation of body weight. *Physiol Behav* 2009; 97:199-204.
- (219) Smith DF, Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. *Molecular Endocrinology* 1993; 7:4-11.
- (220) Soares CN, Prouty J, Born L, et al. Treatment of menopause-related mood disturbances. *CNS Spectr* 2005; 10:489-497.

- (221) Sommer B, Avis N, Meyer P, et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosomatic Medicine* 1999; 61:868-875.
- (222) Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas* 2003; 46:1-6.
- (223) Stearns V, Ullmer L, Lo'pez JF, et al. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360:1851-1861.
- (224) Stevenson JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2007; 57:31-34.
- (225) Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2009; 23:109-120.
- (226) Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001500.
- (227) Taku K, Umegaki K, Sato Y, et al. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1148-1156.
- (228) Teede HJ, Giannopoulos D, Dalais FS, et al. Randomised, Controlled, Cross-Over Trial of Soy Protein with Isoflavones on Blood Pressure and Arterial Function in Hypertensive Subjects. *Journal of the American College of Nutrition* 2006; 25:533-540.
- (229) Tempfer CB, Froese G, Heinze G, et al. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2009; 122:939-946.
- (230) Terashima K, Mikami A, Tachibana N, et al. Sleep characteristics of menopausal insomnia: a polysomnographic study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:179-185.
- (231) Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2007; 14:153-159.
- (232) Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, et al. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2003; 290:207-214.
- (233) Tissier R, Waintraub X, Couvreur N, et al. Pharmacological postconditioning with the phytoestrogen genistein. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007; 42:79-87.

- (234) Torgerson DJ. HRT and its impact on the menopause, osteoporosis and breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1:1163-1169.
- (235) Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, et al. Cloning, Chromosomal Localization, and Functional Analysis of the Murine Estrogen Receptor {beta}. *Molecular Endocrinology* 1997; 11:353-365.
- (236) Turner NJ, Thomson BM, Shaw IC. Bioactive isoflavones in functional foods: the importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr Rev* 2003; 61:204-213.
- (237) Uesugi T, Toda T, Okuhira T, et al. Evidence of estrogenic effect by the three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women. *Endocr J* 2003; 50:613-619.
- (238) Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145-8, quiz.
- (239) Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7:236-242.
- (240) Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr J* 2006; 53:7-20.
- (241) Utian WH. Historical perspectives in menopause: An historical perspective of natural and surgical menopause. *Menopause* 1999; 6:83-86.
- (242) Utian WH, Boggs PP. The North American Menopause Society 1998 menopause survey. Part I: Postmenopausal women's perceptions about menopause and midlife. *Menopause* 1999; 6:122-128.
- (243) Uwe-Hollihn K. Menopausia y terapia hormonal sustitutiva. Madrid: Shering AC, 1997.
- (244) Vacek J, Klejdus B, Lojkova L, et al. Current trends in isolation, separation, determination and identification of isoflavones: a review. *J Sep Sci* 2008; 31:2054-2067.
- (245) Van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 42:187-193.
- (246) Van Voorhis BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118:47-53.

- (247) Walker HA, Dean TS, Sanders TA, et al. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 β -estradiol. *Circulation* 2001; 103:258-262.
- (248) Washburn S, Burke GL, Morgan T, et al. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6:7-13.
- (249) Welnicka-Jaskiewicz M, Jassem J. The risks and benefits of hormonal replacement therapy in healthy women and in breast cancer survivors. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29:355-361.
- (250) Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, et al. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *BMJ* 1990; 301:905-906.
- (251) Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, et al. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006; 13:831-839.
- (252) Wilson RA. *Feminine Forever*. New York: Pocket Books, 1968.
- (253) World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s. WHO Tech Rep Ser No. 866.. Geneva: 1996.
- (254) Wright AL. On the calculation of climacteric symptoms. *Maturitas* 1981; 3:55-63.
- (255) Wu AH, Yu MC, Tseng CC, et al. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98:9-14.
- (256) Wylie K, Daines B, Jannini EA, et al. Loss of sexual desire in the postmenopausal woman. *J Sex Med* 2007; 4:395-405.
- (257) Yeh IT. Postmenopausal hormone replacement therapy: endometrial and breast effects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:17-24.
- (258) Yousef MI, Kamel KI, Esmail AM, et al. Antioxidant activities and lipid lowering effects of isoflavone in male rabbits. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:1497-1503.
- (259) Yukio O, Yutaka Y, Yuki J, et al. Effects of genistein, a tyrosine kinase inhibitor, on platelet functions : Genistein attenuates thrombin-induced Ca²⁺ mobilization in human platelets by affecting polyphosphoinositide turnover. *Biochemical Pharmacology* 1993; 46:395-403.

- (260) Zeng H, Chen Q, Zhao B. Genistein ameliorates beta-amyloid peptide (25-35)-induced hippocampal neuronal apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2004; 36:180-188.
- (261) Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3 adrenergic receptor with insulin resistance. *Obesity research* 2005; 13:1709-1719.
- (262) Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:397-408.
- (263) Zhang C, Ho SC, Lin F, et al. Soy product and isoflavone intake and breast cancer risk defined by hormone receptor status. *Cancer Sci* 2010; 101:501-507.
- (264) Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165:1890-1895.
- (265) Zhuo XG, Melby MK, Watanabe S. Soy Isoflavone Intake Lowers Serum LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of 8 Randomized Controlled Trials in Humans. *Journal of Nutrition* 2004; 134:2395-2400.

ANEXO I

J

FITUSE

VISITA BASAL. DATOS DE FILIACIÓN E HISTORIA CLÍNICA

Nombre del médico

Código postal

Fecha

Número de paciente Iniciales del nombre

Edad Estado civil

Estudios Ocupación

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo..... (Nombre y apellidos)

He recibido suficiente información y he consultado todas mis dudas acerca de este estudio. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en el momento que quiera.

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fecha..... Firma del paciente

Antecedentes médicos

Antecedentes quirúrgicos

Enfermedades médicas activas y tratamientos actuales

¿Fuma? ¿Cuántos cigarrillos al día?

Edad a la que tuvo su última regla (Menarquia)

Meses aproximados desde su última regla

Fórmula menstrual /

Número de hijos Número de abortos Número de lactancias

Observaciones a tener en cuenta

FITUSE

1.-Criterios subjetivos de EFECTIVIDAD**Test de Blatt-Kupperman**

Síntoma	Ausente	Ligero	Moderado	Severo	Total
Sofocos	0	4	8	12	
Parestesia	0	2	4	6	
Insomnio	0	2	4	6	
Nerviosismo	0	2	4	6	
Tristeza	0	2	4	6	
Mareos	0	2	4	6	
Astenia	0	1	2	3	
Atraigias y/o mialgias	0	1	2	3	
Cefaleas					
Palpitaciones	0	1	2	3	
Coitalgias	0	1	2	3	

¿Tiene dolor con las relaciones sexuales?

(marque la casilla adecuada)

Nunca	
Algunas veces	
Frecuentemente	
Casi siempre	
Siempre	
No tiene relaciones sexuales	

Con respecto a su vida sexual, usted considera que**actualmente es :** (marque la casilla adecuada)

Inmejorable	
Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Regular	
Malas	
Muy mala	
No existe a pesar de tener pareja	
No tiene pareja	

2.-Criterios objetivos de eficacia

Colesterol total (mg/dl).....

Colesterol LDL (mg/dl)

Colesterol HDL (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl)

FITUSE

3.-Criterios subjetivos de tolerabilidad

¿En los últimos tres meses ha tenido dolor en los pechos? (marque la casilla adecuada)

Nunca	
Alguna rara vez	
Con frecuencia	
Casi siempre	
Constantemente	

Cuando tiene dolor en los pechos, éste es: (marque la casilla adecuada)

Poco molesto	
Bastante molesto	
Muy molesto	
Me interfiere con mi vida normal	
Insoponible	

¿Ha notado algún problema o algún síntoma que le produzca algún tipo de incomodidad en su vida?

.....

.....

.....

4.-Criterios objetivos de tolerabilidad

Peso (Kg.)

Tensión arterial sistólica (mmHg.)

Tensión arterial diastólica (mmHg.)

Transaminasas (GOT /GPT)/.....

Hemoglobina (gr./dl)

Creatinina (mg/dl)

Glucemia (mg/dl)

No se olvide de fijar la fecha de la siguiente visita en 6 semanas

J

FITUSE

FITUSE

SEGUNDA VISITA. CONTROL A LAS 6 SEMANAS

Nombre del médico
Código postal

Fecha
Número de paciente Iniciales del paciente

¿Ha seguido el tratamiento correctamente? (marque la casilla adecuada)

Sí (sin olvidos)	
Regular (al menos 1 olvido de una toma en 1 semana)	
No (más de 2 olvidos de una toma en la misma semana)	
No ha seguido el tratamiento en absoluto	

¿Cuál ha sido la causa de la no realización del tratamiento?

.....
.....
.....

FITUSE

1.- Criterios subjetivos de eficacia.**Test de Blatt-Kupperman**

Síntoma	Ausente	Ligero	Moderado	Severo	Total
Sofocos	0	4	8	12	
Parestesia	0	2	4	6	
Insomnio	0	2	4	6	
Nerviosismo	0	2	4	6	
Tristeza	0	2	4	6	
Mareos	0	2	4	6	
Astenia	0	1	2	3	
Atralgias y/o mialgias	0	1	2	3	
Cefaleas					
Palpitaciones	0	1	2	3	
Coitalgias	0	1	2	3	

¿Tiene dolor con las relaciones sexuales?

(marque la casilla adecuada)

Nunca	
Algunas veces	
Frecuentemente	
Casi siempre	
Siempre	
No tiene relaciones sexuales	

Con respecto a su vida sexual, usted considera**que actualmente es:** (marque la casilla adecuada)

Inmejorable	
Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Regular	
Mala	
Muy mala	
No existe a pesar de tener pareja	
No tiene pareja	

En relación al momento de inicio del tratamiento, su calidad de vida actualmente es:

(marque la casilla adecuada)

Mucho mejor	
Algo mejor	
Igual	
Algo peor	
Mucho peor	

FITUSE

Con respecto a su calidad de vida en general, usted considera que actualmente es:

(marque la casilla adecuada)

Inmejorable	
Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Regular	
Malta	
Muy mala	
Tan mala que no puede empeorar	

¿Va a subir la dosis a 80 mg, por falta de EFECTIVIDAD? (marque la casilla adecuada)

No	
Sí	

2. Criterios objetivos de eficacia.

Colesterol total (mg/dl).....

Colesterol LDL (mg/dl)

Colesterol HDL (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl)

3. Criterios subjetivos de tolerabilidad.

¿Ha tenido usted algún tipo de sangrado

en las últimas seis semanas?

(marque la casilla adecuada)

No	
Sí	

En caso afirmativo:

¿Cuántos episodios han sido?

¿Cuántos días duró el más largo de ellos?

¿Alguno de ellos fue abundante o muy abundante?
(Sí-No/Número)/.....

¿Alguno de ellos fue escaso o muy escaso? (Sí-No/
Número)/.....

FITUSE

¿En los últimos tres meses ha tenido dolor en

los pechos? (marque la casilla adecuada)

Nunca	
Alguna rara vez	
Con frecuencia	
Casi siempre	
Constantemente	

Cuando tiene dolor en los pechos, éste es:

(marque la casilla adecuada)

Poco molesto	
Bastante molesto	
Muy molesto	
Me interfiere con mi vida normal	
Insoponible	

¿Ha notado algún problema o algún síntoma que le produzca algún tipo de incomodidad en su vida?

.....

.....

¿Desea continuar con el tratamiento?

(marque la casilla adecuada)

No	
Sí	

En caso negativo ¿cuál es el motivo?

.....

.....

.....

4.-Criterios objetivos de tolerabilidad

Peso (Kg.)

Tensión arterial sistólica (mmHg.)

Tensión arterial diastólica (mmHg.)

Transaminasas (GOT /GPT)/.....

Hemoglobina (gr./dl)

Creatinina (mg/dl)

Glucemia (mg/dl)

No se olvide de fijar la fecha de la siguiente visita en 6 semanas

FITUSE

TERCERA VISITA. CONTROL A LAS 12 SEMANAS

Nombre del médico

Código postal

Fecha

Número de paciente Iniciales paciente

¿Ha seguido el tratamiento correctamente? (marque la casilla adecuada)

Sí (sin olvidos)	
Regular (al menos 1 olvido de una toma en 1 semana)	
No (más de 2 olvidos de una toma en la misma semana)	
No ha seguido el tratamiento en absoluto	

¿Cuál ha sido la causa de la no realización del tratamiento?

.....

.....

.....

1.- Criterios subjetivos de eficacia.

FITUSE

Test de Blatt-Kupperman

Síntoma	Ausente	Ligero	Moderado	Severo	Total
Sofocos	0	4	8	12	
Parestesia	0	2	4	6	
Insomnio	0	2	4	6	
Nerviosismo	0	2	4	6	
Tristeza	0	2	4	6	
Mareos	0	2	4	6	
Astenia	0	1	2	3	
Atralgias y/o mialgias	0	1	2	3	
Cefaleas					
Palpitaciones	0	1	2	3	
Coitalgias	0	1	2	3	

¿Tiene dolor con las relaciones sexuales?

(marque la casilla adecuada)

Nunca	
Algunas veces	
Frecuentemente	
Casi siempre	
Siempre	
No tiene relaciones sexuales	

Con respecto a su vida sexual, usted considera

que actualmente es: (marque la casilla adecuada)

Inmejorable	
Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Regular	
Mala	
Muy mala	
No existe a pesar de tener pareja	
No tiene pareja	

En relación al momento de inicio del tratamiento, su calidad de vida actualmente es:

(marque la casilla adecuada)

Mucho mejor	
Algo mejor	
Igual	
Algo peor	
Mucho peor	

FITUSE

Con respecto a su calidad de vida en general, usted considera que actualmente es:

(marque la casilla adecuada)

Inmejorable	
Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Regular	
Mala	
Muy mala	
Tan mala que no puede empeorar	

2. Criterios objetivos de eficacia.

Colesterol total (mg/dl).....

Colesterol LDL (mg/dl)

Colesterol HDL (mg/dl)

Triglicéridos (mg/dl)

3. Criterios subjetivos de tolerabilidad

Ha tenido usted algún tipo de sangrado

en las últimas seis semanas?

(marque la casilla adecuada)

No	
Sí	

En caso afirmativo:

¿Cuántos episodios han sido?

¿Cuántos días duró el más largo de ellos?

¿Alguno de ellos fue abundante o muy abundante?

(Sí-No/Número)/.....

¿Alguno de ellos fue escaso o muy escaso? (Sí-No/
Número)/.....

En los últimos tres meses ha tenido dolor en

los pechos? (marque la casilla adecuada)

Nunca	
Alguna rara vez	
Con frecuencia	
Casi siempre	
Constantemente	

Cuando tiene dolor en los pechos, éste es:

(marque la casilla adecuada)

Poco molesto	
Bastante molesto	
Muy molesto	
Me interfiere con mi vida normal	
Insoportable	

FITUSE

Ha notado algún problema o algún síntoma que le produzca algún tipo de incomodidad en su vida?

.....

.....

¿Desea continuar con el tratamiento?

En caso negativo ¿cuál es el motivo?

(marque la casilla adecuada)

No	
Sí	

.....

.....

.....

4.-Criterios objetivos de tolerabilidad

Peso (Kg.)

Tensión arterial sistólica (mmHg.)

Tensión arterial diastólica (mmHg.)

Transaminasas (GOT /GPT)/.....

Hemoglobina (gr./dl)

Creatinina (mg/dl)

Glucemia (mg/dl)

Valoración global del clínico:

(marque la casilla adecuada)

Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Mala	
Muy mala	

Valoración global del paciente:

(marque la casilla adecuada)

Muy buena	
Buena	
Aceptable	
Mala	
Muy mala	

OBSERVACIONES

.....

.....

.....

FITUSE

FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

FITUSE	Nº paciente	Iniciales Medico	Fecha de Visita
			/ /
<input type="checkbox"/> No hubo acontecimientos adversos			
Acontecimiento			
Fecha de Inicio	/ /	/ /	/ /
Fecha de finalización*	/ /	/ /	/ /
	Continúa** <input type="checkbox"/>	Continúa** <input type="checkbox"/>	Continúa** <input type="checkbox"/>
Intensidad	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve
	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada
	<input type="checkbox"/> Severa	<input type="checkbox"/> Severa	<input type="checkbox"/> Severa
Relación Acontecimiento	<input type="checkbox"/> No relacionado	<input type="checkbox"/> No relacionado	<input type="checkbox"/> No relacionado
	<input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Se desconoce
	<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="checkbox"/> Improbable
	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Posible
	<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Probable
Actuación respecto al acontecimiento	<input type="checkbox"/> Ninguna	<input type="checkbox"/> Ninguna	<input type="checkbox"/> Ninguna
	<input type="checkbox"/> Cese Administración	<input type="checkbox"/> Cese Administración	<input type="checkbox"/> Cese Administración
	<input type="checkbox"/> Interrupción fármaco	<input type="checkbox"/> Interrupción fármaco	<input type="checkbox"/> Interrupción fármaco
	<input type="checkbox"/> Reducción dosis	<input type="checkbox"/> Reducción dosis	<input type="checkbox"/> Reducción dosis
	<input type="checkbox"/> Aumento dosis	<input type="checkbox"/> Aumento dosis	<input type="checkbox"/> Aumento dosis
	<input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Se desconoce
Evolución	<input type="checkbox"/> Totalmente recuperado	<input type="checkbox"/> Totalmente recuperado	<input type="checkbox"/> Totalmente recuperado
	<input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas	<input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas	<input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas
	<input type="checkbox"/> Aún no recuperado	<input type="checkbox"/> Aún no recuperado	<input type="checkbox"/> Aún no recuperado
	<input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Se desconoce	<input type="checkbox"/> Se desconoce
Gravedad	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Si
	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No
Tratamiento concomitante /	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Si
	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No
Causó la terminación del estudio	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Si
	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No

ANEXO II

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOS AUTORIZADOS	Ø. Nº DE NOTIFICACIÓN DEL LABORATORIO
	Ø a. Nº DE NOTIFICACIÓN DEL SEFV
	¿CONOCE SI ESTA REACCIÓN ADVERSA HA SIDO COMUNICADA POR OTRA VÍA? <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (indicar): <input type="checkbox"/> TARJETA AMARILLA <input type="checkbox"/> PUBLICACIÓN

I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1. INICIALES DEL PACIENTE	1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
		DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER				DÍA	MES
7. DESCRIPCIÓN DE LA(S) REACCIÓN(ES) ADVERSA(S) (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).									8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLÍNICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN		

II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO DEL LABORATORIO

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORME SOBRE EL LABORATORIO FARMACÉUTICO Y PROCEDENCIA DE LA NOTIFICACIÓN

24a. NOMBRE DE RFV Y DEL LABORATORIO		TEL.: FAX:		24e. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD POR PARTE DEL RFV (Opcional)	
24c. FECHA DE RECEPCIÓN EN EL LABORATORIO	24d. FUENTE DE INFORMACIÓN <input type="checkbox"/> ESTUDIO POSTAUTORIZACIÓN <input type="checkbox"/> PUBLICACIÓN <input type="checkbox"/> PROFESIONAL SANITARIO / ESPONTÁNEA			24b. CÓDIGO DEL LABORATORIO (Nº DE LA AEM)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO
24f. FECHA DE NOTIFICACIÓN AL SEFV	INICIALES PROFESIÓN:			25b. ORIGEN <input type="checkbox"/> HOSPITALARIO <input type="checkbox"/> EXTRAHOSPITALARIO CIUDAD / PROVINCIA	

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN versión 3/2000

(VER INSTRUCCIONES AL DORSO)

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario es una adaptación del modelo CIOMS I de notificación de reacciones adversas a medicamentos, para la exclusiva utilización de los laboratorios farmacéuticos en su comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).
2. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del laboratorio y el número asignado a la notificación.

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTE FORMULARIO

- Ø. El número de notificación del Laboratorio es el que éste utiliza para su archivo a nivel internacional. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial con la que esté relacionada.
- Øa. Este número se cumplimentará únicamente al SEFV.
1. Las iniciales del paciente, y también las del profesional sanitario que detectó la R.A., incluidas en el apartado 24d, se registrarán por las siguientes normas:
 - Las dos primeras posiciones por la izquierda están reservadas para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.
 - Se colocará Ø en la primera posición si sólo se tiene un nombre, cuya inicial se situará en la segunda posición.
 - En caso de apellidos compuestos se utilizará únicamente las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplos:

JLPG José Luis Pérez González.
 ØJPG José Pérez González.
 JLPR José Luis Pérez-González y Rodríguez.
 ØJPR José Pérez-González y Rodríguez-Gómez.
 - Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.
 2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
 7. Se describirá la posible reacción adversa de forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. Una notificación podrá acompañarse de cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
 - 8-13b. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
 14. El medicamento se identificará, a ser posible, por su nombre comercial, pudiéndose añadir, si se desea, su nombre genérico (DCI) entre paréntesis. En el caso de productos biológicos (vacunas, sueros, hemoderivados, etc.) se debe indicar además el número del lote administrado.
 15. En el caso de que la administración no sea diaria, se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o el número de veces que se ha utilizado (indicando en este caso la dosis de cada toma, NO la dosis total).
 19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
 22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p. ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.
 - 24e. La evaluación de la causalidad por parte del Responsable de Farmacovigilancia (RFV) será opcional. Pero en caso de realizarla se especificarán los criterios utilizado